

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Contribuciones al estudio funcional de los ganglios
raquídeos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Cerveró Santiago

DIRECTOR:

Antonio Gallego Fernández

Madrid, 2015

2017

DE 611. 2
C

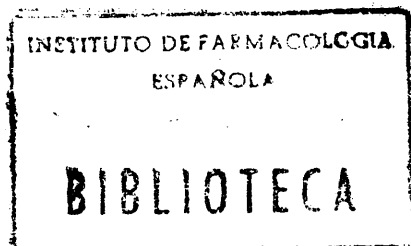
TA 1452

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA

CONTRIBUCIONES AL ESTUDIO FUNCIONAL DE LOS
GANGLIOS RAQUIDEOS

Fernando Cerveró Santiago



Tesis para aspirar al
grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.

Director: Prof. A. Gallego

BIBLIOTECA UCM



5306986262

CATEDRA 1ª DE FISIOLOGIA

Madrid. 1974

A mi mujer

En memoria del Prof.
D. José María Santiago
Luque. (1917-1964).

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

A mi padre, cuya vida de permanente trabajo y esfuerzo no ha tenido más objeto que conseguir la formación de sus hijos.

Al Profesor Gallego Fernández, director de este trabajo y autor de la idea original que lo puso en marcha, por haber puesto a mi disposición con entera libertad de actuación todo el material del Laboratorio de Neurofisiología de la Cátedra 1ª de Fisiología en la cual inicié mi formación hace ahora siete años.

A Antonio de la Fuente y a Juan Miguel Ortíz, inestimables amigos y compañeros con los que más estrechamente he estado identificado desde hace años. A ambos debo gran parte de mi formación y a ambos agradezco su entrañable amistad, su peculiar modo de entender la crítica y sus constantes consejos y ayudas sin las cuales este trabajo no podría haber sido realizado.

A Mariano Pérez-Arroyo y a Manuel Gayoso, quienes deberían figurar como coautores de esta Tesis ya que ellos han realizado todo el estudio morfológico descrito en este trabajo.

A Araceli Armentia por su interés y dedicación en el trabajo de mecanografía.

A todos mis compañeros de la Cátedra 1ª de Fisiología, quienes forman un excelente conjunto de personas con una heroica vocación por la investigación y por la Universidad no siempre valorada en toda su magnitud. Pertenecer a este grupo me -

honra y me enorgullece y contar con su apoyo y amistad me ha proporcionado un clima de trabajo muy agradable para el desarrollo de esta Tesis. Muy especialmente agradezco su amistad y su decisiva ayuda a Roberto Gallego, José Simón, José Andrés Sobrino, Alicia Tejero, Jesús Fernández-Tresguerres y José - Torres.

Madrid, Octubre 1974.

I N D I C E

Pág.

SECCION PRIMERA: JUSTIFICACION

JUSTIFICACION.	2
------------------------	---

SECCION SEGUNDA: REVISION GENERAL

Capítulo I. INTRODUCCION HISTORICA.	7
Capítulo II. ESTRUCTURA DE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS. . .	14
1. ESTRUCTURA GENERAL	14
1.A. Definición.	14
1.B. Anatomía: forma, número, relaciones y vascularización	15
1.C. Cápsula fibrosa	17
1.D. Organización de las raíces medulares	19
a. Fibras eferentes en las raíces posteriores.	19
b. Fibras aferentes en las raíces anteriores	21
1.E. Evolución filogenética de los ganglios raquídeos	22
1.F. Histogénesis de los ganglios raquídeos	23
2. ESTRUCTURA DE LA CELULA GANGLIONAR . .	25
2.A. Localización.	25
2.B. Variedades.	26
2.C. Soma celular.	28
2.D. Glomérulo y segmento inicial. . .	31
2.E. Bifurcación intraganglionar . . .	34
2.F. Trayecto de la expansión centrípeta . .	35
3. ESTRUCTURA DE LAS CELULAS SATELITES. .	36
3.A. Definición.	36
3.B. Forma y conexiones mutuas entre células satélites	37
3.C. Estructura.	39
3.D. Relaciones morfológicas entre células satélites y neurona ganglionar . .	39
3.E. Relaciones cuantitativas entre células satélites y neurona ganglionar . .	41
4. EL PROBLEMA DE LAS ARBORIZACIONES PERICELULARES	42
4.A. Tipos neuronales descritos en los ganglios raquídeos.	42
a. Formas típicas y especiales. .	42
b. Formas atípicas o reactivas del prototipo sensitivo.	45
4.B. Arborizaciones pericelulares. . .	47
a. Tipos	47

	<u>Pág.</u>
b. Origen de las arborizaciones.	51
c. Conformación estructural del ganglio raquídeo.	52
4.C. Crítica de los elementos celulares espe- ciales y arborizaciones pericelulares. . .	55
a. Formas celulares.	55
b. Arborizaciones pericelulares.	56
c. Interpretaciones sobre la presencia de elementos atípicos y arborizaciones - pericelulares	58
4.D. Estudios a microscopia electrónica . . .	60
4.E. Lo normal y lo anormal en la estructura de los ganglios raquídeos.	61
5. HISTOQUIMICA DE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS. . . .	63
5.A. Enzimas relacionados con actividad siná- tica.	63
5.B. Enzimas del metabolismo general.	64
Capítulo III. FISILOGIA DE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS.	65
1. INTERPRETACIONES FUNCIONALES BASADAS EN OBSER- VACIONES MORFOLOGICAS	65
1.A. Conducción de impulsos a través del gan- glio.	65
1.B. Función de los elementos atípicos.	67
1.C. Arborizaciones pericelulares	67
2. ORGANIZACION FUNCIONAL DEL GANGLIO RAQUIDEO .	68
3. ELECTROFISIOLOGIA DE LA CELULA GANGLIONAR . .	70
3.A. Características eléctricas de la célula ganglionar.	70
a. Potencial de membrana y potencial de acción.	70
b. Diferencias electrofisiológicas entre la porción celular y la porción fibrí- lar	74
c. Respuestas a modificaciones iónicas .	75
3.B. Retardos y bloqueos del potencial de ac- ción del soma.	76
3.C. Producción autógena de spikes dobles . .	78
3.D. Electrofisiología de la célula ganglionar en cultivo	79
4. FISILOGIA DE LAS CELULAS SATELITES	81
4.A. Electrofisiología.	81
4.B. Hipótesis sobre la función de las células satélites.	82
5. CONDUCCION DE IMPULSOS A TRAVES DEL GANGLIO .	83
5.A. Participación del soma celular en la con- ducción de impulsos.	83
5.B. Retardo de los potenciales de acción al atravesar la bifurcación en T de la célu- la ganglionar.	84
5.C. Conducción centripeta y conducción centrí- fuga.	86

6. CONVERGENCIA FUNCIONAL SOBRE EL GANGLIO RAQUIDEO.	87
6.A. Datos electrofisiológicos.	88
6.B. Hipótesis metabólica	92
Capítulo IV. RESUMEN GENERAL: ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS.	93

SECCION TERCERA: MATERIAL Y METODOS

Capítulo I. ANIMALES	97
Capítulo II. PREPARACION QUIRURGICA	98
1. ANESTESIA	98
2. RUTINAS PARA EL CONTROL FISIOLOGICO DEL ANIMAL.	99
2.A. Canulación traqueal.	99
2.B. Canulación de la vena femoral.	99
2.C. Canulación de la arteria femoral	99
3. DISECCION E IDENTIFICACION DE NERVIOS - PERIFERICOS	100
3.A. Nervio sural	100
3.B. Nervio peroneo superficial	100
3.C. Nervio ciático	101
4. LAMINECTOMIA LUMBAR	101
Capítulo III. METODOS DE REGISTRO Y ESTIMULACION	103
1. METODOS DE REGISTRO	103
1.A. Fijación del animal.	103
1.B. Registro de actividad eléctrica en raíz dorsal.	104
1.C. Registro de actividad eléctrica en nervio ciático	104
1.D. Monitorización del animal.	105
a. Presión arterial.	105
b. Electrocardiograma.	105
c. Temperatura	105
2. METODOS DE ESTIMULACION	106
2.A. Estímulo natural	106
2.B. Estímulo eléctrico	106
Capítulo IV. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS.	109
1. TIPOS DE TRATAMIENTO.	109
2. FORMAS DE PRESENTACION DE DATOS	110
2.A. Histograma de intervalos entre potenciales.	110
2.B. Histograma acumulado de intervalos entre potenciales.	110
2.C. Secuencia de intervalos entre potenciales.	111
2.D. Frecuencia media	111
2.E. Histograma post-estímulo	112

	<u>Pág.</u>
Capítulo V. ANALISIS MATEMATICO.	114
1. EQUIPO.	114
2. FUNDAMENTOS TEORICOS DE LOS SISTEMAS DE ANALISIS UTILIZADOS	114
2.A. Estudio de series temporales de po tenciales de acción.	115
2.B. Estudio de tendencias en la presen tación de sucesos.	120
3. TECNICA DE ANALISIS	125
3.A. Funciones de probabilidad.	125
3.B. Análisis de la homogeneidad de dos o más muestras	126
3.C. Descripción de un método original para el análisis del histograma - post-estímulo.	127
a. Fundamentos teóricos.	128
b. Técnicas de análisis.	129
c. Interpretación de los resulta- dos.	130
3.D. Análisis de tendencias en series de sucesos	131
a. Histograma de intervalos adya- centes.	131
b. Coeficientes de correlación se- rial.	132
c. Función de autocorrelación.	133
Capítulo VI. METODOS HISTOLOGICOS	134
1. MICROSCOPIA OPTICA.	134
1.A. Animales	134
1.B. Métodos.	135
2. MICROSCOPIA ELECTRONICA	136
<u>SECCION CUARTA: RESULTADOS</u>	
Capítulo I. CONDUCCION DE IMPULSOS A TRAVES DEL GANGLIO RAQUIDEO.	139
1. TECNICA.	139
2. CONDUCCION DE IMPULSOS EN FIBRAS AFEREN TES PERIFERICAS.	140
3. LIMITACION DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA EN EL GANGLIO RAQUIDEO	142
4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS	149
Capítulo II. RETARDOS Y BLOQUEOS DE IMPULSOS EN EL GAN- GLIO RAQUIDEO.	150
1. TECNICA.	150
2. RETARDO DE IMPULSOS.	151
3. BLOQUEOS DE IMPULSOS	156

	<u>Pág.</u>
4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS . . .	159
Capítulo III. FENOMENOS ELECTROFISIOLOGICOS PRODUCIDOS POR LA CELULA GANGLIONAR.	161
1. TECNICA.	161
2. DISMINUCION DE LA AMPLITUD DE LOS PO- TENCIALES DE ACCION.	161
3. PRODUCCION AUTOGENA DE PARES DE IMPUL- SOS.	164
4. BLOQUEOS DE SERIES DE POTENCIALES DE - ACCION SUCESIVOS	172
5. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS . . .	178
Capítulo IV. OBSERVACIONES MORFOLOGICAS EN LOS GANGLIOS RAQUIDEOS	183
1. MICROSCOPIA OPTICA	183
1.A. Material embrionario.	183
1.B. Material de recién nacido	187
1.C. Material adulto	187
2. MICROSCOPIA ELECTRONICA.	188
3. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS . . .	192
Capítulo V. CONVERGENCIA FUNCIONAL SOBRE EL GANGLIO - RAQUIDEO.	194
1. TECNICA.	194
2. MODIFICACIONES DE LA DESCARGA AFERENTE POR ESTIMULO CENTRIFUGO.	195
2.A. Aumentos de frecuencia.	195
2.B. Disminuciones de frecuencia . . .	201
2.C. Desincronizaciones de la descarga	202
2.D. Condicionamientos directos por el estímulo.	208
3. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS . . .	213
<u>SECCION QUINTA: DISCUSION</u>	
Capítulo I. LA NEURONA GANGLIONAR COMO LIMITADORA DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA AFERENTE. . . .	217
Capítulo II. PECULIARIDADES DE LA NEURONA GANGLIONAR QUE CONDICIONAN SU RESPUESTA FUNCIONAL. .	222
1. DIFERENCIAS EN LA EXCITABILIDAD DEL SO MA Y DE LA FIBRA	222
2. ENVOLTURA DE CELULAS SATELITES	224
3. BIFURCACION EN T Y DIFERENTE CALIBRE - DE LAS RAMAS RESULTANTES	226
Capítulo III. LAS ARBORIZACIONES PERICELULARES Y SU PO- SIBLE SIGNIFICADO	228

SECCION SEXTA: CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.	234
-----------------------	-----

SECCION SEPTIMA: BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA.	241
-----------------------	-----

"Temamos siempre que nuestras observaciones representen ligerezas de la impaciencia o espejismo del entusiasmo juvenil".

Cajal

S
SECCION

PRIMERA

JUSTIFICACION

El sistema nervioso está organizado, en líneas muy generales, sobre la base de una recogida periférica de información de todo tipo (cutánea, muscular y visceral), una transmisión de esa información a los centros nerviosos (médula espinal, encéfalo), una integración central de la información y una elaboración final de respuestas en consonancia con esa información inicialmente recogida en forma de movimiento muscular, modulación visceral, secreción glandular, interrelación endocrina o actividad global volitiva consciente.

El primero de los niveles de organización es la recogida de las variaciones de energía del medio interno y del ambiente exterior y su transducción a códigos utilizables por el sistema nervioso central. De esta misión se encargan los receptores sensoriales periféricos, cuyas características funcionales imprescindibles son por una parte la sensibilidad a variaciones tanto estáticas como dinámicas de su energía activadora específica y por otro lado una adecuación entre su rango de trabajo y el rango de variación de la energía que miden dentro de los márgenes de utilidad funcional para el organismo. En el Departamento del Profesor Gallego se viene siguiendo desde hace años como línea de trabajo el estudio de algunos receptores sensoriales (retina, presorreceptores sistémicos aórticos y carotídeos, receptores a las variaciones de presión intraocular, receptores a los cambios de longitud y tensión de los músculos) ya sea en sus aspectos morfológicos o funcionales, estudios tendentes a precisar las características de la transducción de la energía específica activadora en mensajes codificados nerviosos.

Un segundo paso en los niveles de organización funcional del sistema nervioso es la transmisión de la información

mación sensorial periférica a los órganos centrales de proceso de la misma (centros nerviosos). Dicha transmisión tiene lugar a través de las fibras sensitivas aferentes primarias que conectan el receptor periférico con la neurona central de segundo orden, siendo estas vías de comunicación la prolongación fibrilar de una neurona sensitiva inicial o neurona de primer orden del sistema somatosensorial general, salvo en aquellos órganos sensitivos complejos (retina, oído, olfato) en los que su propia complicación estructural y funcional supera el esquema tan simple antes enunciado. En la mayor parte de los vertebrados la protoneurona sensitiva tiene su soma o cuerpo celular situado fuera del sistema nervioso, intercalado en las vías nerviosas periféricas, constituyendo unas formaciones globulosas o ganglios sensitivos de los cuales los correspondientes a las metamerias espinales son los ganglios raquídeos. Más aún, la evolución filogenética ha dado lugar en los vertebrados a una forma neuronal sensitiva de primer orden de características morfológicas muy especiales. El soma celular se ha desplazado de la vía principal y ha dado lugar a una neurona monopolar que mediante una bifurcación en T genera las ramas central y periférica de la fibra aferente primaria. (Ver fig. 2-a).

La característica imprescindible de este sistema para el buen procesamiento central de la información es la absoluta fidelidad en la transmisión de la misma tal y como sea generada en los receptores sensoriales. Es un hecho y ha sido repetidas veces comprobado, que las fibras lineales nerviosas transmiten las señales o potenciales de acción con un alto factor de seguridad, muy superior a la capacidad máxima de generación de impulsos en los receptores periféricos (HODGKIN-1964, KATZ-1966), por lo que la fidelidad en la transmisión está asegurada en los nervios. Pero la existencia de un soma neuro-

nal intercalado, aunque sea lateralmente, en la vía aferente a nivel del ganglio raquídeo levanta la sospecha en principio de posibles modificaciones en el patrón de impulsos aferentes.

El objetivo del presente trabajo es precisamente el evaluar si existen o no esas modificaciones a nivel del ganglio raquídeo lo que supondría, en caso afirmativo, un primer punto de distorsión en la información sensorial antes aún de su procesamiento por el sistema nervioso central. El valor conceptual por tanto de esta hipótesis de trabajo es grande en tanto que se trata de averiguar si los impulsos sensitivos llegan a los centros nerviosos con el mismo contenido informativo con el que fueron generados o si por el contrario el ganglio raquídeo representa un primer y elemental centro de proceso o cuanto menos de menor capacidad funcional y más bajo factor de seguridad en la transmisión de información periférica. Parecen apoyar en principio la hipótesis de modificaciones de los mensajes aferentes a nivel del ganglio las clásicas descripciones de arborizaciones terminales sobre la neurona ganglionar (CAJAL-1909) así como algunos datos de los recientes estudios electrofisiológicos en los ganglios raquídeos (ITO- 1957, 1959, TAGINI y CAMINO- 1973) que en la revisión general serán ampliamente comentados.

Sobre esta base inicial el estudio planteado se centra en las siguientes líneas de abordaje:

1. Establecer el factor de seguridad del ganglio en la conducción de impulsos aferentes.
2. Estudiar la existencia de fenómenos de retardos y bloqueos de potenciales de acción al atravesar la bifurcación en T de la neurona ganglionar.

3. Caracterizar las posibles alteraciones que el soma de la neurona sensitiva pueda introducir en el patrón de impul sos aferentes.
4. Comprobar morfológicamente la presencia o ausencia de pro yecciones nerviosas de origen exógeno sobre la neurona ganglionar.
5. Establecer una base primaria en términos funcionales acerca de la posible convergencia de otras estructuras sobre el ganglio raquídeo.

En las páginas siguientes se mencionan los principales resultados obtenidos en cada una de estas líneas de aproximación al estudio funcional de los ganglios raquídeos.

S E C C I O N
S E G U N D A

R E V I S I O N G E N E R A L

Capítulo I. INTRODUCCION HISTORICA

El origen del término "ganglión" (γαγγλιον) se remonta a la antigüedad clásica, apareciendo por vez primera en el Corpus Hippocraticum (SCHARF-1958). Sin embargo, esta primera utilización del término no correspondía a lo que hoy entendemos por ganglio nervioso sino que era aplicado a toda formación globulosa que existiera en el trayecto de arterias, tendones, nervios y ligamentos. Galeno (130-200? d.C.) sigue utilizando el término con ligeras modificaciones pero en idéntico sentido, aunque añadiendo el carácter de zonas de barrera o fronterizas (SCHARF-1958) a los lugares en donde se encuentran los ganglios. Mondino de Luzzi (1270-1326), efectúa la primera descripción realista de la médula espinal y de treinta y un pares de nervios raquídeos saliendo por los agujeros de conjunción (PREMUDA-1972) aunque sin mencionar las formaciones ganglionares. El Libro IV de la gran obra anatómica de Vesalio (1514-1564), "De Humani Corporis Fabrica", dedicado al sistema nervioso periférico es, sin embargo, de menor calidad que el resto (O'MALLEY- 1973, LAIN ENTRALGO-1963) por lo cual aunque los ganglios raquídeos aparecen citados, dicha mención es muy de pasada y sin atribuirles un nombre propio (SCHARF-1958). La primera descripción anatómica de los ganglios raquídeos aparece en la obra del alemán Volcher Coiter o Koyter (1534-1576) titulada "Externarum et internarum principalium humani corporis partium tabulæ", publicada en 1572 (SCHARF-1958, O'MALLEY-1973) quien con estas palabras describe por vez primera dichas estructuras nerviosas:

"... in ipsis vertebrarum foraminibus substantia glandulosa eaque dura et crassa, nodo non dissimili, ita sese inmiscet..."

Esta primicia descriptiva fue sin embargo olvidada

posteriormente, hasta el punto que en una monografía sobre ganglios nerviosos de Von HASSE (1772) se atribuye a Gabrielle Falopio (1523-1562) el descubrimiento. En realidad Falopio había descrito simplemente un "corpus olivare" en el trayecto del nervio vago, estructura hoy conocida como ganglio nodoso (SCHARF-1958). En cualquier caso, la descripción precisa, clara y definitiva de los ganglios raquídeos, (fig.1-a) raíces medulares y relaciones espinales se encuentra en la obra "Neurographia Universalis" de Raymond Vieussens (1635-1715) publicada en 1684 y que constituye el primer tratado existente de anatomía del sistema nervioso (LOPEZ-PIÑERO-1973). Alexander Monro "Secundus" (1733-1817) perfecciona esta descripción con la afirmación de que el ganglio raquídeo pertenece exclusivamente a la raíz dorsal y que la coalescencia de las raíces ventral y dorsal ocurre siempre periféricamente al ganglio (BRAZIER-1959). En 1765 Hirsch describe el ganglio del trigemino al que, en honor a su maestro, bautiza como ganglio de Gasser (SCHARF-1958), y Jiri Prochaska, en su obra "De Structura Nervorum" (1780-84) intuye la similitud funcional entre los ganglios raquídeos y el ganglio del trigemino (BRAZIER-1959) abriendo paso a la descripción del resto de los ganglios sensitivos craneales: el ganglio extracraneal del glosofaríngeo (ANDERSCH-1797), el intracraneal del mismo par (EHRENRIITTER-1790) y el ganglio geniculado (HYRTL-1855) con lo cual quedan descritos todos los ganglios sensoriales del sistema nervioso.

En 1820 con la fabricación de los primeros microscopios acromáticos se inicia el estudio histológico realista de las estructuras biológicas. La primera descripción microscópica de las células ganglionares de los ganglios raquídeos es obra de EHRENBERG (1833) quien define unas "células globulosas" en los ganglios de la rana. Independientemente LAUTH - (1834) describe las mismas estructuras en los ganglios humanos

y SCHWANN (1838) identifica los glóbulos de Ehrenberg como células nerviosas. VALENTIN (1834) describe la cápsula conjuntivo-endotelial que posee cada célula y ante las objeciones de REMAK (1838) repite cuidadosamente sus observaciones en 1839 con idéntico resultado en la ternera, la oveja, el caballo y el conejo. Las descripciones de BIDDER (1847), WAGNER (1847) y ROBIN (1847) en los ganglios raquídeos de ciertos peces, de células bipolares que representan los somas de las fibras radicales, levantó una fuerte polémica sobre la forma y conexiones de la célula ganglionar ya que se sostenía que en los mamíferos las células ganglionares originaban unas fibras nerviosas nuevas de proyección periférica sin continuidad con las fibras radicales (Fig. 1-b). En la Histología de KOLLIKER (1868) aún puede leerse esta descripción:

"...Le ganglion est formé de la manière suivante: autour des fibres nerveuses et dans leur intervalle viennent se placer des cellules ganglionnaires qui, selon toute apparence, sont le point de départ de toutes les fibres spéciales appelées fibras ganglionnaires des nerfs rachidiens. Ces fibres, en général, proviennent chacune d'une cellule, et s'appliquent simplement dans leur trajet constamment périphérique aux fibres de la racine postérieure qui ne font que traverser le ganglion et avec lesquelles elles n'ont d'autre rapport que celui d'une simple juxtaposition... Il n'existe dans les ganglions rachidiens aucun rapport de continuité entre les racines sensibles et les globules ganglionnaires... Il s'ensuit que chaque ganglion peut être considéré comme une source de fibres nerveuses nouvelles..."

Esta interpretación fue corregida por RANVIER (1875) con la descripción de la bifurcación en "T" de la célula ganglionar (fig. 1-c), afirmando la conexión entre las células ganglionares y las fibras radicales y conciliando las obser

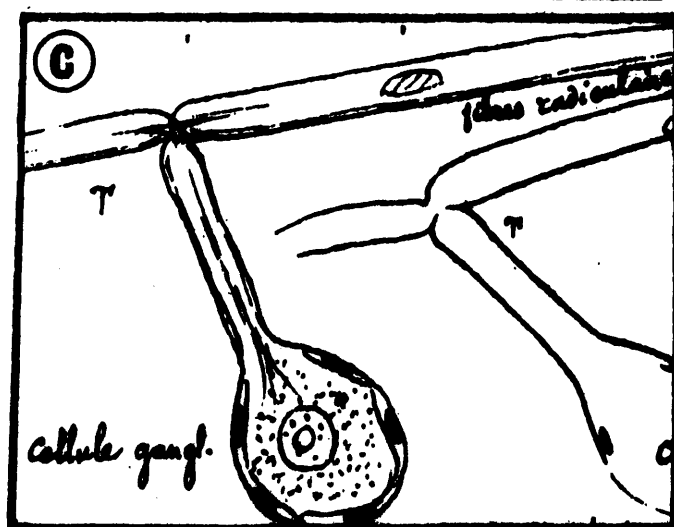
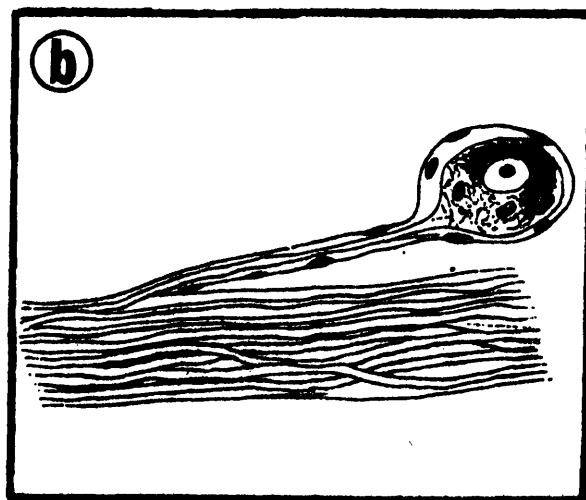
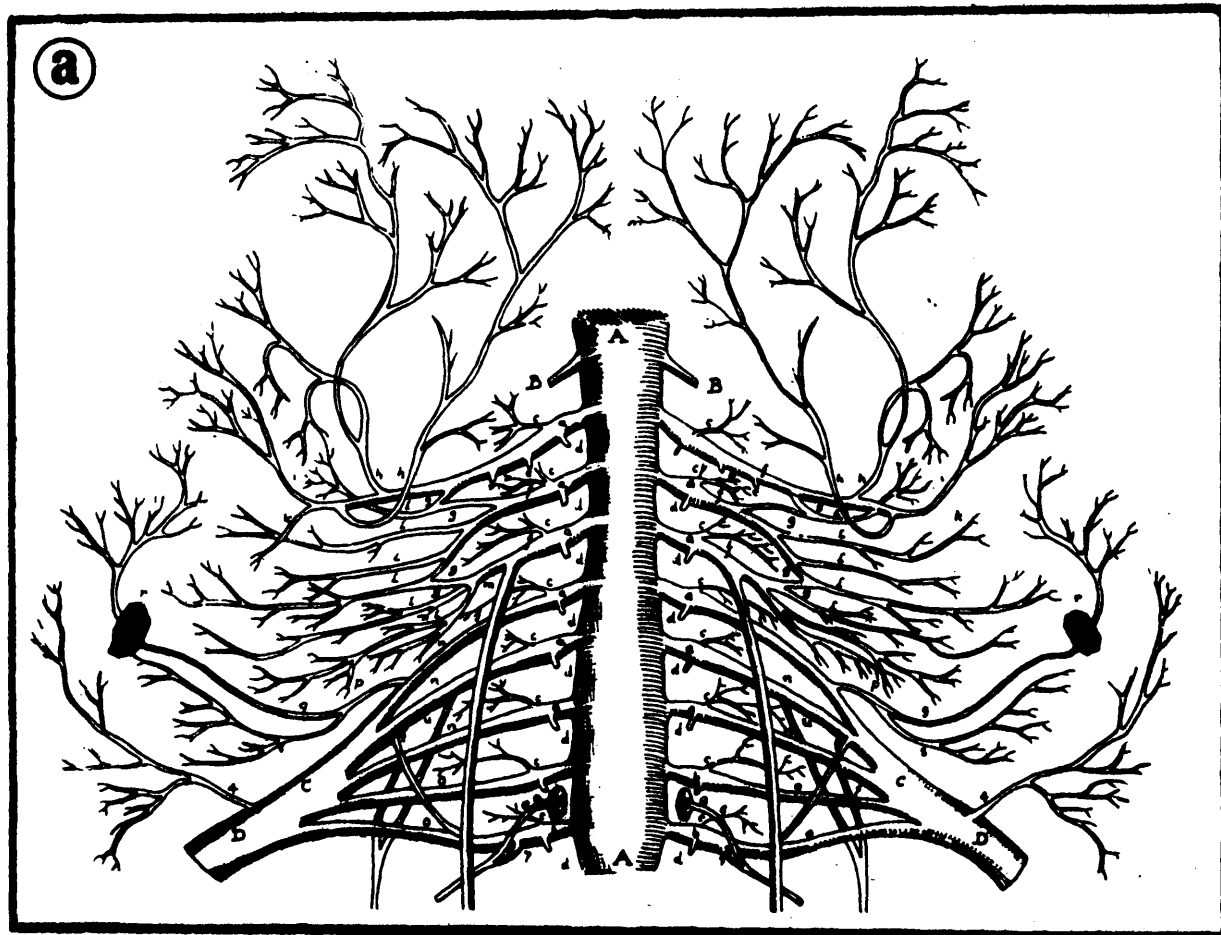


Fig. 1: a. Dibujo de la médula espinal en el que figuran por primera vez los ganglios raquídeos correspondiente a la obra "Neurographia Universalis" de R.Vieussens (1684). Tomado de SCHARF (1958).
 b. Primera concepción histológica de los ganglios raquídeos. No existe continuidad entre las neuronas y las fibras de las raíces dorsales. Tomado de KÖLLIKER (1868).
 c. Unión de la neurona ganglionar con las fibras radiculares mediante la bifurcación en T descrita por Ranvier. Tomado de PARABEUF (1877).

yaciones anteriores en los peces, hecho éste que ya se recoge en la Histología de FARABEUF (1877), pero no en el tratado mas moderno de MAESTRE DE SAN JUAN (1879) que aún contiene la errónea descripción de Kölliker. A partir de estas fechas se incrementa el número y la calidad de las observaciones microscópicas en los ganglios con lo que se abre la era actual de nuestro conocimiento.

Queda sin embargo por señalar la evolución histórica del pensamiento científico en lo que a interpretación funcional de los ganglios se refiere. Galeno distinguía en su obra entre nervios motores o duros, sensitivos o blandos y mixtos. Por ejemplo, el acústico y el facial eran la porción blanda y dura respectivamente del séptimo nervio craneal galénico - (LAIN ENTRALGO-1963, GARCIA BALLESTER-1972). Esta distinción funcional había sido señalada anteriormente por Erasistrato de Cos (siglo III a. C.) (KUDLIEN-1972, ROTHSCUH-1973) y no implicaba en absoluto distinto sentido en la dirección de la corriente nerviosa ya que para los clásicos toda actividad neural era siempre centrífuga. Sin embargo, Galeno afirmó que la presencia de un ganglio en el trayecto de un nervio condicionaba su carácter motor (BRAZIER-1959) y esta afirmación gratuita sirvió de base para la interpretación del carácter funcional de los nervios hasta comienzos del siglo XIX. Siguiendo esta orientación Constanzo Varolio (1543-1575) había distinguido en la médula espinal dos porciones posteriores o motoras en conexión con el cerebelo y dos porciones anteriores o sensitivas conectadas con el cerebro (O'MALLEY-1973). En pleno siglo XVII tras la descripción morfológica completa de los ganglios raquídeos se interpretó su función como de reservorios de la fuerza nerviosa o simplemente como alteraciones de los nervios debidas a la presión en los agujeros de conducción. Dentro de la primera interpretación está la opinión de Thomas Willis (1621-1675) quien denominó a los ganglios "diverticula

"Spirituum animalium" (SCHARF-1958). Otra curiosa interpretación funcional fue aventurada por Giovanni Maria Lancisi - (1654-1720) afirmando que los ganglios eran pequeños corazones de segundo orden capaces de contraerse rítmicamente y - mantener el espíritu vital. Con la creación del concepto de reflejo nervioso por Descartes (1596-1650) se abre una nueva etapa en la interpretación funcional de las estructuras espinales. Albrecht von Haller (1708-1777) lanza la hipótesis de que un mismo nervio puede conducir en sentido centrífugo y - centrípeto, observación curiosamente deformada por Reil (1759-1813) afirmando que el impulso sensitivo se conduce por la médula del nervio y el motor por la vaina (LAIN ENTRALGO-1963). Pero la vieja teoría galénica de la conducción siempre centrífuga de los nervios estaba destruida y las bases echadas para una moderna interpretación. Joham August Unzer (1727-1799) comienza a intuir que los ganglios raquídeos juegan un papel en la organización de los reflejos nerviosos, considerándolos como el punto en el que los impulsos cerebrales se "reflejan" para actuar sobre los músculos, dándoles por tanto un carácter motor (LAIN ENTRALGO y cols. 1973). Sin embargo para James Jhonstone (1730-1802) los ganglios serían estructuras encargadas de cortar la sensación y hacerla independiente del cerebro (BRAZIER-1959) y en este sentido ya se había definido anteriormente Haller cuando afirmó que los ganglios condicionarían modificaciones en velocidad e intensidad de las sensaciones (SCHARF-1958). Las primeras sospechas fundamentadas de la especificidad sensorial y motora de las raíces medulares aparecen en la obra del escocés Alexander WALKER (1809) aunque con interpretación errónea, ya que afirma que las raíces posteriores son motoras y las anteriores sensitivas. En el primer tercio del siglo XIX aparecen los trabajos de Sir Charles BELL (1811, 1821) y de François MAGENDIE (1822a, 1822b) sobre la - especificidad sensorial de las raíces posteriores y la especificidad motora de las anteriores, entablandose una viva polémica sobre la prioridad y alcance del descubrimiento resuelta

con el compromiso nominal de la llamada Ley de Bell y Magendie aunque es menester constatar que la participación experimental de Magendie en el descubrimiento es muy superior a la de Bell (BRAZIER-1959, GALLEGO-1967).

Así pues, en los últimos años del siglo XIX se poseía ya una correcta interpretación funcional de los ganglios raquídeos como lugares de concentración de los somas celulares de las fibras sensitivas aferentes primarias. A partir de estas fechas comienza el desarrollo moderno de su actual interpretación funcional.

Capítulo II. ESTRUCTURA DE LOS GANGLIOS RAQUÍDEOS

1. ESTRUCTURA GENERAL

1.A. Definición

Se conocen con el nombre de ganglios raquídeos unas formaciones neuronales que se presentan como espesamientos fusiformes en el trayecto de las raíces posteriores medulares. En realidad el término ganglio raquídeo corresponde a un concepto puramente morfológico siendo funcionalmente más correcto hablar de ganglios sensitivos, incluyendo en este grupo a los ganglios de los nervios sensoriales craneales. Efectivamente, los ganglios raquídeos constituyen desde el punto de vista funcional los depósitos de los somas neuronales de las fibras aferentes primarias de todo el sistema sensorial, habiéndose especializado en los animales superiores como órganos situados fuera del sistema nervioso central. Atendiendo a este carácter el grupo de ganglios sensitivos abarca a los ganglios raquídeos y a los ganglios del trigemino (o de Gasser), del facial (o geniculado), del glossofaríngeo (extracraneal o de Andersch e intracraneal o de Ehrenritter) y del vago (yugular y nodoso). El VIII par o nervio estatoacústico posee asimismo dos ganglios, el vestibular o de Scarpa y el coclear, espiral o de Corti, pe

ro sus neuronas, del tipo bipolar corresponden a neuronas de segundo orden de una vía sensorial especializada cuya significación funcional no es exactamente similar a la de los ganglios sensitivos generales. Finalmente existen neuronas monopolares sensitivas, en todo iguales a las de los ganglios sensitivos en el trayecto de los nervios motor ocular común, motor ocular lateral, patético, espinal e hipogloso. La identidad estructural con la consiguiente interpretación de similitud funcional fue establecida por CAJAL (1891) para el ganglio de Gasser, por VanGEHUCHTEN (1892) para los ganglios del vago y del glosofaríngeo y por LENHOSSEK (1894) para el ganglio geniculado del facial.

1.B. Anatomía: forma, número, relaciones y vascularización

Los ganglios raquídeos presentan un aspecto fusiforme y se sitúan en el trayecto de las raíces dorsales. Normalmente están colocadas en la porción mas distal de la raíz dorsal, casi en el punto en el que raíz dorsal y ventral se unen para formar el nervio mixto. Esta disposición es típica en los ganglios de los últimos segmentos lumbo-sacros mientras que en ganglios torácicos y cervicales la situación es mas proximal aunque siempre más cerca de los agujeros de conjunción que de la médula. Existen tantos ganglios raquídeos como agujeros de conjunción vertebrales, variando por tanto el número según la especie animal. Los primeros ganglios cervicales y últimos sacro-coxígeos pueden faltar o disponerse de modo no constante. OUAKNINE y NATHAN (1973) han descrito recientemente en el hombre hasta cuatro distintos tipos de uniones entre las raíces del XI par y las raíces dorsales del segmento cervical primero, incluyendo una forma en la que falta completamente el primer ganglio cervical. De cada ganglio, en dirección medular,

nace la raíz dorsal o posterior que prontamente se subdivide en numerosas raicillas o fila radicularia las cuales entran en la médula por el surco posterolateral formando una serie casi ininterrumpida de filamentos al continuarse los de un segmento con los vecinos (RANSON y CLARK- 1963). Los filamentos de las raíces ventrales o anteriores emergen del surco anterolateral por grupos, en lugar de hacerlo en el orden lineal exacto que caracteriza a las raíces dorsales. Los que surgen de cada unidad segmentaria se unen entre sí para formar la raíz ventral y ésta a su vez se une con las correspondientes raíces dorsales por fuera del ganglio raquídeo para formar el nervio espinal (RANSON y CLARK-1963). Se han descrito macroscópicamente (HILBERT-1878, LUGARO-1906) haces de fibras que pasan de raicilla a raicilla e incluso que cambian de raíz dorsal aprovechando la disposición continua de las mismas. También se ha señalado (KJELLGREN-1944) que en el lado dominante el tamaño de las raíces dorsales y consecuentemente del ganglio es mayor que en el lado contrario ya que el número de fibras es superior. Las primeras raíces y ganglios se sitúan casi al mismo nivel que sus correspondientes segmentos medulares, pero debido a que el tamaño de las vértebras va siendo progresivamente mayor con respecto al de los segmentos espinales, y a que la médula espinal termina en los primeros niveles lumbares, las últimas raíces son de disposición paralela al canal vertebral y considerablemente más largas formando un manojo de raíces descendentes conocido por cola de caballo o cauda equina - (TRUEX y cols-1971). La pia-madre medular recubre totalmente las raíces completas en los segmentos torácicos, mientras que en los segmentos cervicales y lumbares tapiza una a una todas las fila radicularia (CORNING-1922). Por su parte, la aracnoides y la dura recubren médula y raíces con disposiciones también diferentes según el nivel medular: en los segmentos cervicales y lumbares ambas membranas se cierran sobre la unión de la raíz posterior con el ganglio y la raíz anterior pero en los torácicos, recubren por separado cada raíz de modo que es-

tas quedan identificadas aún sin necesidad de abrir la duramadre (CORNING-1922).

Los ganglios raquídeos están irrigados por ramas de las arterias segmentarias que nutren la médula espinal. Dichas ramas provienen de las Arterias Vertebrales y Cervicales Profundas para los segmentos cervicales, de las Arterias Inter-costales para los torácicos y de las Arterias Lumbares y Sacrales Laterales para los lumbo-sacros (TRUEX y cols-1971). Dichas arterias a su llegada a los agujeros de conjunción emiten una rama extrarquídea ascendente que irriga los músculos de los canales vertebrales y otra rama intraraquídea o Arteria Radicular Común que, o en el interior del ganglio o en su exterior, se bifurca en las dos Arterias Radiculares Anterior y Posterior. El riego del ganglio se efectúa a partir de ramos arteriales que provienen bien de la Arteria Radicular Común, o bien de las Arterias Radiculares, preferentemente de la Posterior (G. CHAMBERS y cols-1972). Las arterias radiculares a su vez se anastomosan en la superficie medular con las Arterias Espinales Anterior y Posterior, ramas de las Vertebrales. En los mamíferos inferiores (roedores, felinos, etc.) esta irrigación segmentaria es manifiesta, mientras que en los primates las Arterias Radiculares son de distinto calibre existiendo cinco o seis de entre ellas con carácter preferencial (SUH y ALEXANDER-1939, DICHIRO-1972, FRIED y DOPPMAN-1974) aunque tanto en un caso como en el otro la irrigación de los ganglios raquídeos se efectúa de modo similar. El drenaje venoso, más inconstante en formas de presentación, se realiza a partir de las Venas Radiculares Anteriores y/o Posteriores que desembocan en el plexo venoso meníngeo o senos venosos perimedulares (TRUEX y cols-1971)

1.C. Cápsula fibrosa

Los ganglios están envueltos en una cápsula fibrosa que representa la continuación del epineuro y perineuro del nervio raquídeo. Dicha envoltura conjuntiva es muy gruesa en los ganglios raquídeos de los mamíferos alcanzando aún mayor resistencia en los ganglios del trigemino y yugular cuya cápsula se continúa con la gruesa duramadre encefálica (SCHARF-1958). Sin embargo, en vertebrados inferiores, la cápsula de los ganglios sensitivos es progresivamente más fina poseyendo los peces la constitución capsular más delgada. La cápsula de los mamíferos se compone de una capa externa de fibras de colágeno que ocasionalmente contiene fibroblastos y una porción interna formada por cuatro a seis capas de células de epitelio perineural (McCRACKEN y DOW-1973). Las fibras externas de colágeno se orientan longitudinalmente conectándose con el colágeno del perineuro por el lado periférico y con las fibras colágenas de dura y aracnoides por el lado central. Las células epiteliales perineurales de la cápsula han sido estudiadas recientemente en el ternero (McCRACKEN y DOW-1973) apreciándose células de núcleos aplanados con agregados de cromatina y citoplasmas con abundantes gránulos de glucógeno. Estas células son en todo similares a las del epitelio perineural del nervio periférico (SHANTHAVEERAPPA y cols-1963).

La cápsula emite tractos perpendiculares intraganglionares constituidos por fibras de colágeno que se continúan con la aracnoides que recubre las fila radicularia por un lado y con el endoneuro periférico por el otro (SCHARF-1958). En este conectivo intraganglionar han sido descritos capilares, células cebadas (MAZZA y DIXON-1972) y fibroblastos (McCRACKEN y DOW-1973) así como leucocitos mononucleares en algunas circunstancias patológicas (SMITH y ADRIANjr-1972).

1.D. Organización de las raíces medulares

Los ganglios raquídeos contienen los somas correspondientes de todas las fibras aferentes primarias. Se considera por tanto que todo receptor periférico da origen a una fibra cuyo soma debe necesariamente situarse en un ganglio raquídeo o en sus equivalentes craneales. La organización funcional general de estas fibras en las raíces medulares se conoce con el nombre de Ley de Bell y Magendie (ver Introducción Histórica) admitiéndose que toda fibra sensorial tiene su soma en un ganglio raquídeo y discurre por la raíz dorsal y toda fibra motora nace de neuronas intraespinales y discurre por la raíz ventral. Sin embargo, existen en la literatura descripciones de fibras que, naciendo en el interior medular, efectúan su salida por las raíces posteriores y atraviesan el ganglio en dirección periférica así como de fibras sensoriales que entran en la médula espinal vía raíces anteriores.

a. Fibras eferentes en las raíces posteriores. En la completa y documentada revisión de HINSEY (1934) se recogen hasta un total de treinta y siete trabajos posteriores a 1884 en los que se describen fibras eferentes por las raíces dorsales en el *Amphioxus*, la lamprea, distintos tipos de peces, reptiles, anfibios, aves y mamíferos. Esta interpretación estaba basada en el hecho de encontrarse fibras sin degenerar en el cabo central de la raíz dorsal tras sección previa de la misma o extirpación del ganglio. A este hecho se unían las observaciones fisiológicas de BAYLISS (1900, 1902) quien obtenía vasodilataciones cutáneas por estímulo antidrómico de las raíces dorsales o las de STEINACH (1893) que determinaba movimientos peristálticos y antiperistálticos del intestino de la rana mediante la misma maniobra. CAJAL (1890a) en el embrión de pollo llega a identificar no solo estas fibras eferentes sino los somas neuronales que las dan origen describiendo células grandes y

estrelladas en la parte postero-externa del asta anterior. Por otra parte, MATTHEWS (1934) y BARRON y MATTHEWS (1934, 1935) intentaron atribuir a fibras eferentes o colaterales recurrentes de las aferentes primarias los fenómenos de potenciales eferentes por raíces dorsales por ellos descritos pero ante la avalancha de datos en contra optaron por retirar esta hipótesis (BARRON-1940). En un intento por conciliar los datos fisiológicos de Bayliss y Steinach con los morfológicos de degeneración que señalaban como amielínicas a las fibras eferentes, KURE y cols. (1930) y KURE y KAJIYAMA (1935) estiman que las fibras eferentes de raíces posteriores son preganglionares parasimpáticas encargadas de la vasomotricidad periférica estimando que aproximadamente el 40% de las fibras de la raíz dorsal tendrían este carácter, aunque otros autores son mas cautelosos en sus estimaciones no sobrepasando en sus apreciaciones el 12% (TOWER-1931, KAHR y SHEEAN-1933, OKELBERRY-1935, YOUNG y ZUCKERMAN-1937).

Sin embargo, la interpretación de los fenómenos motores por estimulación de las raíces dorsales como debidos a reflejos axónicos originados en colaterales periféricas de las propias fibras aferentes primarias (ADRIAN y cols.-1931, BISHOP y cols.-1933) y los posteriores y finos análisis críticos de los experimentos de degeneración (HINSEY-1934) han debilitado mucho las originales hipótesis de la presencia de fibras parasimpáticas eferentes por raíz dorsal. En un trabajo posterior se efectúa una revisión a fondo del problema (WESTBROOK y TOWER-1940) y se llega a la conclusión de que no existen fibras eferentes por raíz dorsal, señalando que el hecho de que las fibras cortadas pudieran regenerar en el cabo central de la raíz ha sido la causa determinante de las descripciones antiguas. De todas formas y aunque la confusión de fenómenos y nomenclatura ha sido grande, no está en la actualidad absolutamente descartada la existencia de fibras eferentes radiculares posteriores.

b. Fibras aferentes en las raíces anteriores. En su segundo trabajo sobre las funciones de las raíces medulares MAGENDIE (1822b) describía reacciones dolorosas obtenidas en animales ante estímulos del cabo periférico de la raíz ventral, demostrando posteriormente (MAGENDIE-1839) que estas respuestas dependían de la integridad de la correspondiente raíz dorsal y denominando a este fenómeno "sensibilité récurrente". Estas observaciones fueron duramente criticadas por LONGET (1841) pero Claude BERNARD (1858) replanteó el problema demostrando que las variaciones experimentales (hemorragias, enfriamiento de la médula, etc.) eran la causa de los resultados tan variables de Longet y afirmándose en la existencia de la sensibilidad recurrente, lo que posteriormente (SCHIFF-1859) fue confirmado. Aún teniendo en cuenta que la mayor parte de los impulsos sensoriales entran en la médula por las raíces dorsales puede en la actualidad admitirse la existencia de fibras sensoriales en raíz ventral (KAPPERS-1947) lo cual se interpreta según tres criterios. En primer lugar y en base a la descripción de fibras amielínicas aferentes en raíz ventral (DIMS. DALE y KEMP-1966, RYALL y PIERCEY-1970, COGGESHALL y cols.-1973, SYKES y COGGESHALL-1973, COGGESHALL y cols.-1974) se afirma la existencia de aferencias, con centro trofico en el ganglio pero de entrada vía raíz ventral y relacionadas con la sensibilidad dolorosa (FOERSTER-1927, FRYKHOLM y cols.1952). Una segunda interpretación (CLARK-1931) trata de explicar los fenómenos de sensibilidad recurrente en base a la inervación sensorial de las meninges radicales, postulando que dichas fibras aferentes meníngeas nacen en las envolturas de la raíz anterior, tienen su soma en el ganglio y entran, como el resto de las aferencias por la raíz dorsal. Finalmente, la última interpretación está basada en la descripción de células bipolares intraradicales en las raíces ventrales del hombre y del gato (WINDLE-1931) que serían las responsables de la conducción sensorial por las raíces anteriores (KATO e HIRATA-1968, KATO y TANJI-1971). Dado que cualquiera de las interpre

taciones tiene sus críticas y sus reafirmaciones es de sospechar que en realidad, pero siempre en escaso número, pueden existir cualquiera de las mencionadas organizaciones funcionales para explicar los curiosos hallazgos iniciales de Magendie.

1.E. Evolución filogenética de los ganglios raquídeos

En los sistemas nerviosos inferiores de los invertebrados la célula sensitiva primaria tiende a situarse en la periferia, cerca del lugar de excitación específica de la misma. En los vertebrados, por el contrario, se sigue un progresivo proceso de centralización neuronal en virtud del cual, salvo en los complejos órganos sensoriales (ojo, oído, mucosa olfativa) el soma celular de la neurona sensitiva primaria emigra hasta situarse bien en el interior del sistema nervioso central, bien en sus proximidades, constituyendo los ganglios sensitivos (CAJAL-1909, KAPPERS-1947, RANSON y CLARK-1963, TRUEX y cols.-1971). Sin embargo, la célula sensitiva primitiva no tiene la misma morfología, ni la misma disposición estructural en todas las especies de vertebrados.

La médula espinal del *Amphioxus* presenta fascículos similares a las raíces dorsales y ventrales de los vertebrados superiores, sin embargo su organización no es segmentaria y no llegan a fusionarse formando nervios mixtos espinales (NIEUWENHUYNS-1964). En un reciente y bien documentado trabajo (BONE-1960) se demuestra que en las raíces dorsales del *Amphioxus* no hay ni ganglios ni células sensitivas. Estas se sitúan intramedularmente y tienen aspecto bipolar o tripolar. Las raíces dorsales por tanto están constituídas por la expansión periférica de las células sensitivas intramedulares y no por la expansión central como en los vertebrados superiores. Los ciclostomos

sin embargo presentan estructuras más evolucionadas. En la lámprea aún no aparecen raíces dorsales segmentarias ni nervios mixtos pero en los myxinoides la organización radicular ya es similar a la de los vertebrados superiores (KAPPERS-1947). Tanto en unas especies como en otras de ciclostomos aparecen ganglios raquídeos con células bipolares en la lámprea y unipolares en los myxinoides (FREUD-1878, RETZIUS-1890). A pesar de ello aún se conservan neuronas sensitivas primarias de disposición intramedular descritas clásicamente, y corroboradas recientemente por JHONELS (1958), quien las evalúa como productoras de un quinto del total de fibras radiculares posteriores. Los condrósteos poseen raíces segmentarias con ganglios y nervios mixtos, disposición mantenida ya en el resto de la escala zoológica. Sus células ganglionares son bipolares (CAMPBELL-1946) en el adulto aunque se han descrito algunas formas monopolares raras en los estadios larvales (LENHOSSEK-1892). Las larvas de teleósteos poseen unas células sensoriales gigantes de disposición intramedular - (células de Rohon-Beard) que desaparecen en el adulto para ser sustituidas por las células bipolares típicas antes mencionadas (KAPPERS-1947). SCHARF (1958) afirma que las células de Rohon-Beard no son filogenéticamente identificables a las de los ganglios raquídeos y que se trata de dos generaciones diferentes de células sensoriales. Los anfibios y reptiles mantienen las células de Rohon-Beard en sus estadios larvales (KAPPERS-1947, MARCHESINI y cols.-1968) mientras que en los especímenes adultos - aparecen ganglios raquídeos con células monopolares similares a las de los mamíferos (LENHOSSEK-1886, CAJAL, 1909). Las aves poseen ya ganglios en todo iguales a los de los mamíferos (CAJAL-1909) sin células sensoriales intramedulares de ninguna especie. La estructura descrita en secciones siguientes corresponde a la de ganglios raquídeos de vertebrados superiores, con la forma celular típica del adulto o pseudomonopolar.

. 1.F. Histogénesis de los ganglios raquídeos.

Las neuronas de los ganglios raquídeos se originan en el ectodermo embrionario a partir de una fina banda celular - (cresta neural) que flanquea cada lado de la placa neural primitiva según postuló inicialmente HIS (1868) y confirmó experimentalmente HARRISON (1924). Estos rudimentos iniciales sufren un proceso migratorio hasta situarse a cada lado del tubo neural constituyendo los ganglios raquídeos, cuyo primer tipo celular es una forma indiferenciada, redonda o poliédrica, con prolongaciones cortas y núcleo rico en acúmulos de cromatina (PANNESE 1968a, 1974). Esta célula indiferenciada sufre una primera transformación pasando a constituir el neuroblasto bipolar (CAJAL-1890c), célula de soma redondeado en el que han desaparecido - las cortas expansiones y han surgido las dos únicas prolongaciones, central y periférica de la futura neurona. Poco a poco el neuroblasto bipolar sufre una progresiva lateralización del soma, dando lugar al neuroblasto intermediario (HIS-1887), célula caracterizada por presentar un aspecto piriforme con sus dos - prolongaciones prácticamente en línea. Finalmente esta forma evoluciona hasta adoptar el aspecto pseudomonopolar del adulto - (HIS-1887, CAJAL-1909), con su soma esférico, su segmento inicial y su bifurcación en T. Se cumple pues en los ganglios raquídeos de modo exacto el clásico aforismo de que "la ontogenia reproduce a la filogenia" pasando la neurona pseudomonopolar de los vertebrados superiores por las fases bipolares de las especies inferiores. El proceso de diferenciación de la neurona comporta una serie de cambios bioquímicos, de los que el más llamativo de los descritos es el progresivo aumento de AChE citoplasmática (GEREBTZOFF-1959), así como de cambios morfológicos, representados por la formación del retículo endoplasmático, aparato de Golgi, neurofilamentos, mitocondrias, etc. etc. (TENNYSON-1965, PANNESE-1966, 1968a). En las primeras fases de diferenciación los neuroblastos presentan entre sí diversos tipos de contactos de membrana tales como placas de adhesión (PANNESE 1974), y "gap junctions" (PANNESE-1968b), que se interpretan como zonas de intercambio de materiales o más simplemente lugares de anclaje celular. Paulatinamente estos contactos desaparecen

al introducirse en los espacios intercelulares las células satélites que rodean a la neurona independizándola del resto, constituyendo la cápsula neuronal. (PANNESE-1974).

Aunque inicialmente HIS (1890) postuló un origen mesenquimal para las células satélites, parece ser que dichas células son también de origen ectodérmico (LENHOSSEK-1907, LEVI-1908, HELD-1909), diferenciándose, junto con las neuronas a partir del tipo celular indiferenciado antes descrito (PANNESE-1974). Las células satélites juegan un importante papel en el proceso de diferenciación neuronal estableciendo relaciones con la neurona correspondiente tanto cuantitativas (PANNESE-1969) como cualitativas cada vez más complejas hasta completar el cerrado estuche de la neurona adulta del ganglio raquídeo. (TENNYSON-1970).

2. ESTRUCTURA DE LA CELULA GANGLIONAR

2.A. Localización

En el interior de los ganglios sensitivos se disponen las células ganglionares. Normalmente los cuerpos celulares se instalan, en los vertebrados inferiores, en la perife-

ria ganglionar, quedando la región central ocupada por los - fascículos de fibras aferentes, mientras que en los vertebrados superiores, las células aparecen, o bien todas agrupadas en un solo lado, dando al ganglio un aspecto de joroba, o bien homogéneamente en toda la periferia ganglionar pero existiendo acúmulos celulares de disposición axial en el centro del ganglio (CAJAL-1909). Existen en la literatura descripciones morfológicas de células sensitivas de disposición ectópica. Ya han sido mencionados los hallazgos de neuronas sensoriales en el interior de las raíces medulares, fuera de los depósitos - ganglionares (WINDLE-1931, KATO e HIRATA-1968, KATO y TANJI-1971). Similares observaciones se han llevado a cabo en las raíces sensoriales del trigemino (STIBBE-1936, MIRA y cols.- 1971) tratándose, tanto en el caso de las raíces medulares como en las del V par de células de los sistemas sensoriales aferentes desplazadas de su lugar habitual de asentamiento. Sin embargo, también aparecen células sensitivas en el trayecto de algunos nervios motores craneales que al parecer están relacionadas con la sensibilidad propioceptiva de los músculos que inervan. Tal es el caso de las neuronas descritas en los troncos nerviosos del motor ocular común (TOZER y SHERRINGTON-1910, PEARSON-1944), patético (CLARK-1926), motor ocular lateral - (CLARK-1926) e hipogloso (TARKHAN y ABD-EL-MALEK-1950).

2.B. Variedades

La célula ganglionar típica y habitual en los vertebrados superiores es la denominada de "Tipo I" (DOGIEL-1896), "Corpúsculo monopolar" (CAJAL y OLORIZ-1897), "Tipo normal" - (LEVI-1908), "Simple unipolar cell" (RANSON-1912) o "Prototipo sensitivo" (CASTRO-1921), siendo esta última denominación la más acertada y la que ha quedado refrendada por el uso reitera

do hasta nuestros días. Su estructura, bien conocida por los histólogos clásicos, es la de una célula de soma esférico o piriforme del que nace una única prolongación que en el interior del ganglio se bifurca en dos ramas, una centrípeta que se dirige hacia la médula espinal y una centrífuga que conecta con los receptores periféricos (fig. 2-a). Han sido descritos otros tipos celulares en los ganglios, pero como en una u otra forma dichos elementos están relacionados con el debatido problema de las arborizaciones pericelulares será en este apartado en donde se describan detalladamente. Existe, no obstante, una variación del prototipo sensitivo que si es necesario destacar ahora. Se trata de la distinción entre células ganglionares grandes y células ganglionares pequeñas. Estas últimas, tal como señalaron previamente CAJAL y OLORIZ (1897) y posteriormente RANSON (1912) dan origen a las fibras amielínicas aferentes mientras que las grandes representan los somas de las gruesas fibras mielínicas (Fig. 2-b). En el trabajo de CAJAL y OLORIZ (1897) se señala ya que las células pequeñas eran más oscuras que las grandes siendo confirmada esta observación posteriormente (WARRINGTON y GRIFFITH-1904) y corroborada en los modernos estudios a microscopia electrónica de ganglios raquídeos (PALAY y PALADE-1955, DAWSON y cols. 1955, HESS-1955, CERVOS-NAVARRO-1959, ANDRES-1961, TENNYSON-1965) y de ganglios craneales (DIXON-1963a). La distinción entre células claras y oscuras se ha centrado en la actualidad sobre el punto de si esta diferente densidad electrónica se corresponde con diferencias estructurales. Frente a los que opinan que la aparición de células claras y oscuras es artefactual y debida a deficientes técnicas de fijación de las piezas (CAMMERMEYER-1962, PALAY y cols.-1962, PINEDA y cols.-1967) se alzan los que en base a la distinción entre células ganglionares de fibras mielínicas y de fibras amielínicas mantienen el criterio de densidad electrónica diferente relacionada con la ultraestructura citoplasmática (DIXON-1963a, PEACH-1972a, GAIK y FARBMAN-1973). Como la discusión no está zanjada en la actua

lidad, quede simplemente el hecho de diferenciar por su tamaño y tal vez por su densidad óptica y electrónica ambas variantes del prototipo sensitivo.

Finalmente cabe señalar que en los ganglios sensitivos se encuentran a veces elementos bipolares con una expansión central y otra periférica y que se interpretan generalmente como restos embrionarios o células ganglionares en desarrollo ya que algunas de estas células han sido sorprendidas en fases de transición a la monopolaridad (ver histogénesis). Su número en ganglios normales ha sido evaluado en un dos por ciento en el ganglio de Gasser del pollo (SMITH-1913, TRUEX-1939) lo que corrobora CASTRO (1921) en ganglios sensitivos humanos al afirmar que estas células bipolares nunca exceden del uno o dos por ciento pudiendo llegar en algunas circunstancias patológicas hasta un seis u ocho por ciento. Otros autores, no obstante, no han encontrado en sus estudios ni una sola forma bipolar (McCRACKEN y DOW-1973).

2.C. Soma celular

La estructura del soma celular del prototipo sensitivo ha sido exhaustivamente estudiada por los autores clásicos (RANVIER-1875, RETZIUS-1880, LENHOSSEK-1886, Van GEHUCHTEN-1892, DOGIEL-1896, 1908, CAJAL y OLORIZ-1897). Las neuronas de los ganglios raquídeos se presentan como células en forma de esfera mas o menos irregular adoptando a veces formas semiesféricas, piriformes o semilunares. En cualquier caso, algunas de ellas poseen en la región de origen de la expansión o prolongación principal una excavación o foseta (KEY y RETZIUS-1876) denominada por CAJAL y OLORIZ (1897) "excavación glomerular", de cuyo centro parte el axon celular. Ya se ha mencionado antes

la existencia en cuanto a tamaño de dos grupos de prototipos sensitivos. Las neuronas consideradas como grandes miden de 60 a 120 μ (CAJAL-1909, BLAIR y cols.-1936) mientras que las oscuras y pequeñas oscilan entre 14 y 30 μ (CAJAL-1909). Entre estos dos tipos extremos pueden encontrarse una amplia variedad de tamaños de transición entre las mas grandes y las mas pequeñas. La proporción de células pequeñas y oscuras respecto del total de neuronas del prototipo sensitivo ha sido estimada en un 60 por ciento (HATAI-1902) o en un 70 por ciento (WARRINGTON y GRIFFITH-1904). Como ya habían señalado LEVI (1908) y CASTRO (1921) existe una relación directa entre el tamaño del soma y el campo periférico que inerva su fibra centrífuga. Esta observación ha sido confirmada recientemente en los reptiles por PANNESE (1963) quien realiza un estudio a microscopia electrónica de los procesos que sigue la neurona ganglionar para aumentar su volumen consistentes fundamentalmente en un progresivo aumento del ergastoplasma que condiciona un incremento en el número total de neurofilamentos de la célula.

En el interior del prototipo sensitivo se dispone un núcleo grande, de 8 a 20 μ , esférico, sin indentaciones en el que a microscopia óptica llama la atención la disposición de su cromatina (CAJAL-1909) formada por acúmulos fragmentados, pequeños, irregulares y angulosos. Estas observaciones no han sido totalmente admitidas en los estudios a microscopia electrónica ya que si bien algunos autores describen los acúmulos cromáticos (HESS-1955, PALAY y PALADE-1955, ANDRES-1961, HIRAOKA y VanBREMEN-1963) otros hablan de cromatina nuclear dispersa (IZARD y BROUSSY-1963, PINEDA y cols.-1967). La membrana nuclear está ligeramente ondulada, es doble, con una separación de 100 a 200 Å entre las dos capas y poros de 500 a 700 Å de diámetro que se presentan a razón de 50 poros por μ^2 de membrana (HIRAOKA y VanBREMEN-1963). La cara externa de la membrana nuclear se continúa con la red neurofilamentosa del citoplasma. El núcleo posee uno o dos nucleolos (SMITH-1961) grandes y con

agregados vacuoloides de distinta densidad (HIRAOKA y VanBREE MEN-1963).

A microscopia óptica el citoplasma aparece como una estructura de uniforme densidad, con un retículo protoplásmico en mallas poligonales estrechas y neurofibrillas que se abre en abanico en el cono de salida del axon (CAJAL-1909). En el estudio de CASTRO (1921) se describen uno o dos centrosomas en forma de bastoncito o bacilo recio de bordes lisos y rodeado de un nimbo claro. Ultraestructuralmente se definen grumos de Nissl dispuestos en acúmulos (tipo A de ANDRES-1961) o difundidos en todo el citoplasma (tipo B de ANDRES-1961) hecho ya señalado al óptico por CAJAL (1909) y que se trata de relacionar con el grado de "claridad" u "oscuridad" de las neuronas (HESS-1955, GAIK y FARBMAN-1973). El aparato de Golgi, que presenta numerosísimas variaciones se observa juxtannuclearmente en las células jóvenes y pericelularmente en las adultas (GOLGI-1898, 1899). SOSA y ZORRILLA (1966) han descrito siete variedades de aparato de Golgi en estas células aunque en recientes estudios a microscopia electrónica (HOLTZMAN y cols.-1967, RAMBOURG y CHRETIEN-1970, NOVIKOFF y cols.-1971) se define dicho orgánulo como una red homogénea y tubular de mallas poligonales en el que se encuentran lisosomas y zonas con vesículas alveolares (NATHANIEL y NATHANIEL-1973). El resto del citoplasma está ocupado por neurofilamentos de menos de 100 Å, microtúbulos de 100 a 300 Å sin orientación particular, cuerpos multivesiculares y ribosomas libres (BEAMS y cols.-1952, PALAY y PALADE-1955, HESS-1955, CERVOS-NAVARRO-1959, ANDRES-1961, SMITH-1961, IZARD y BROUSSY-1963, PINEDA y cols.-1967, McCracken y DOW-1973) así como por mitocondrias pequeñas, de variada morfología y distribución, a veces en forma de T ó Y (HESS-1955), con algunas formas gigantes (HAYASHIDA-1973) y por gránulos de pigmento, presumiblemente lipofuscina (PALAY y PALADE-1955, SMITH-1961, IZARD y BROUSSY-1963, PINEDA y cols.-1967) o glucogeno (BERTHOLD-1966), estos últimos fundamentalmente en las células

pequeñas y oscuras. La membrana celular posee unas peculiares estructuras de relación con las células satélites que serán - descritas en el apartado correspondiente al estudio estructural de la cápsula.

2.D. Glomérulo y segmento inicial

El trayecto inicial de la expansión única de las células monopolares sensitivas es flexuoso o espiróideo trazando numerosas revueltas y circonvoluciones. CAJAL y OLORIZ (1897) denominaron a esta estructura "glomérulo inicial o nervioso". Esta expansión brota de una zona de la célula donde el citoplasma se halla mas o menos deprimido y la cápsula de células satélites notablemente distanciada (KEY y RETZIUS-1876), formando una foseta que se encuentra en las formas gruesas y medianas, pero no así en los elementos más pequeños carentes de glomérulo (CAJAL y OLORIZ-1897). El glomérulo, que como se acaba de señalar solo se encuentra en las células que dan origen a fibras mielínicas, adopta múltiples y variadas disposiciones. En líneas generales se admite que en las neuronas de los ganglios raquídeos el glomérulo es poco complicado (CASTRO-1921) limitándose a describir una o dos circunvoluciones o espiras - bien en torno del soma o concentradas en la foseta capsular del polo de origen. Sin embargo en los ganglios sensitivos craneales el glomérulo es mucho mas complicado adoptando comunmente la disposición en tirabuzón o espiróidea (DOGIEL-1896) o en zig-zag (CAJAL y OLORIZ-1897). CAJAL (1909) confirma la existencia de dos tipos de glomérulos: el glomérulo apretado y circunscrito alojado en la foseta y el glomérulo difuso extendido en espiras caprichosas alrededor del soma citoplasmático, adoptando un aspecto similar al de las glándulas sudoríparas (fig. 2-b). El glomérulo es una formación tardía que solo aparece en

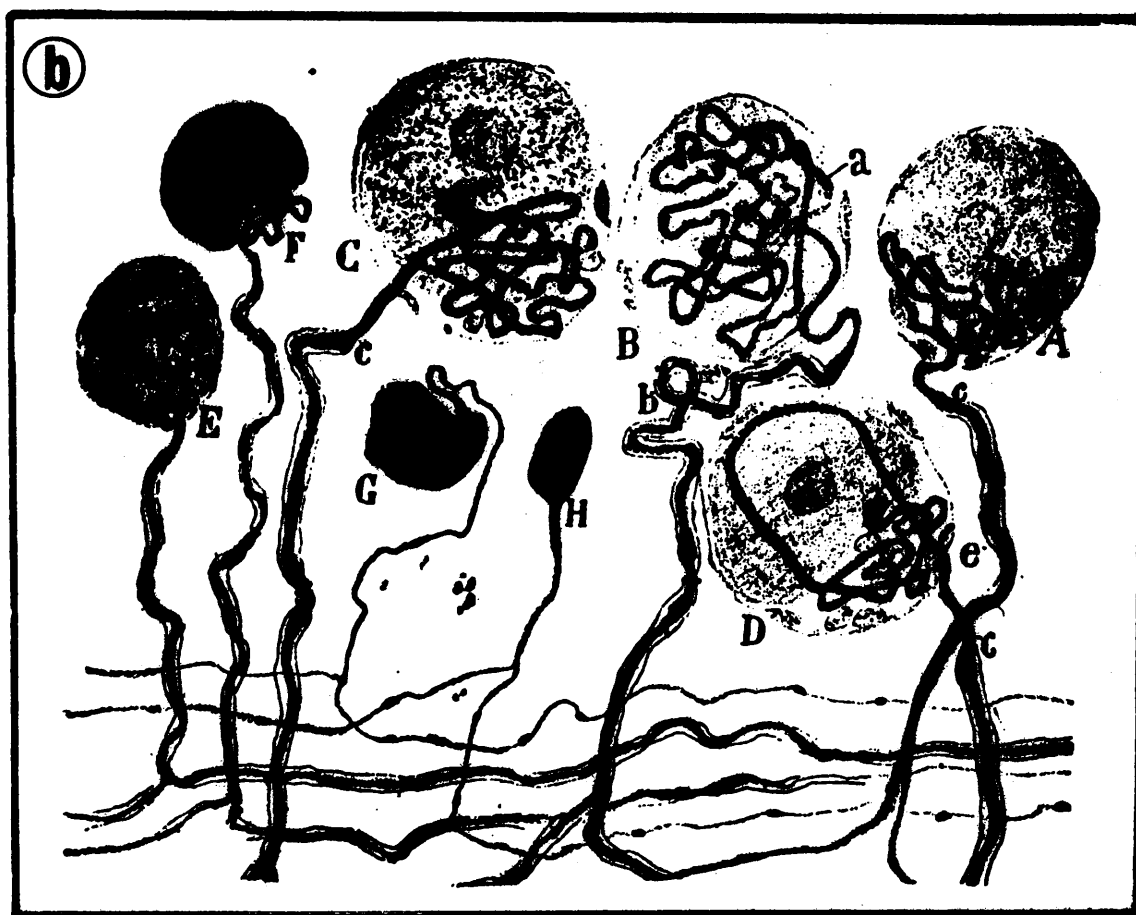
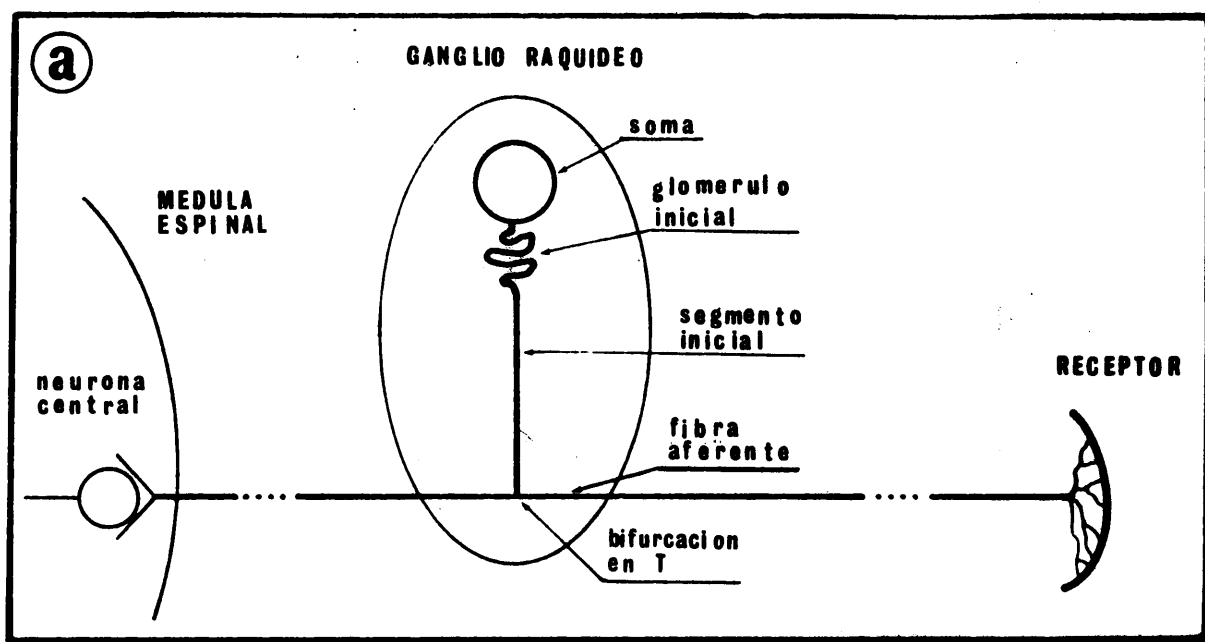


Fig. 2: a. Esquema de la neurona de los ganglios raquídeos con sus distintas partes constituyentes.

b. Tipos celulares del ganglio de Gaser. Se aprecian las neuronas grandes (A,B,C y D), las medianas (E y F)

las formas adultas y maduras representando el último estadio de diferenciación de la neurona ganglionar. A continuación del glomérulo se extiende la primera parte del axon o segmento inicial, prolongación celular que se bifurca en las profundidades del ganglio. Este segmento inicial tiene, en la rana, una longitud de 90 a 350 μ y en su trayecto presenta uno o dos nodos de Ranvier (LENHOSSEK-1886).

La ultraestructura del nacimiento del axon, glomérulo y segmento inicial es bien conocida. En la colina axónica desaparece el ergastoplasma (PALAY y PALADE-1955, IZARD y BROUSSY-1963) o queda reducido a pequeños acúmulos de ribosomas libres (ZELENA-1972) y solo pueden apreciarse mitocondrias, microtúbulos, neurofilamentos, algunas vesículas y cuerpos multivesiculares rodeados por una membrana simple (PINEDA y cols.-1967, McCracken y DOW-1973). Es curioso señalar que la colina axónica y glomérulo no tienen la misma especificidad ultraestructural de las colinas axónicas de neuronas espinales, bulbares y corticales en las cuales se atribuye a esta zona el lugar de generación de potenciales de acción (PALAY y cols.-1968).

El glomérulo es siempre intracapsular, o dicho en otras palabras, la cápsula de células satélites envuelve por igual soma y glomérulo inicial, siendo para esta parte de la prolongación celular su vaina o envoltura (CAJAL y OLORIZ-1897, CASTRO-1921). En el punto en el que el axon pierde su envoltura de células satélites aumenta paulatinamente de grosor (HA-1970) y se ve inmediatamente recubierto por mielina, formándose en este punto un heminodo de Ranvier (DIXON-1963b, SPENCER y cols.-1973) es decir, un punto de unión entre un segmento mielínico y uno no-mielínico. En esta zona, las células satélites se continúan

Fig. 2: b. y las pequeñas (G y H) así como detalles de los glomérulos, bifurcaciones, fibras mielínicas y amielínicas y cápsula pericelular. Tomado de CAJAL y OLORIZ (1897).

con la célula de Schwann del axon de modo directo, siendo la lámina basal periaxónica la continuación de la lámina basal que delimita las células satélites (PINEDA y cols.-1967). Así pues ultraestructuralmente se distinguen en la célula ganglionar un soma y glomérulo inicial envueltos por células satélites y un segmento inicial mielínico que conecta con la bifurcación de la fibra aferente (SPENCER y cols.-1973).

2.E. Bifurcación intraganglionar

El segmento inicial de la célula ganglionar tras un trayecto variable dentro del ganglio se bifurca en forma de "T" o de "Y" dando origen a una rama centrípeta o medular y a una rama centrífuga o periférica (RANVIER-1875). Las dos ramas adoptan inmediatamente direcciones diametralmente opuestas aunque a veces pueda observarse que tras bifurcarse en forma de "Y" muy estrecha las dos ramas caminan juntas un cierto trecho para después apartarse rápidamente una de otra (CAJAL y OLORIZ-1897). El calibre de las dos ramas resultantes de la división no es exactamente el mismo. Aunque en la literatura internacional se atribuye a RANSON (1912) la descripción de que la rama medular es mas fina que la periférica, es menester señalar que esta observación figura ya, brevemente expuesta, en el magnífico y básico trabajo de CAJAL y OLORIZ (1897). No obstante, es en los trabajos de RANSON (1912) y RANSON y DAVENPORT (1931) en los que aparece un estudio detallado de esta estructura. La división en "T" se corresponde siempre en las fibras mielínicas con un nodo de Ranvier triple (RANSON-1912) y de ella nace una fina rama medular y una mas gruesa rama periférica. Por el contrario, en las fibras amielínicas la estructura es en forma de un espesamiento triangular del que nacen también las ramas - gruesa y fina. HA (1970) en un estudio a microscopia electróni

ca de esta zona comprueba los asertos de Ranson para las fibras amielínicas midiendo ambas ramas y obteniendo valores medios de $0,3 \mu$ para la rama central y de $1,8 \mu$ para la periférica. Sin embargo este autor afirma no haber encontrado diferencias de calibre en las ramas de las fibras mielínicas, hecho que aún está por corroborar. La ultraestructura de la zona corresponde a la de un axon periférico, con abundantes neurofilamentos y microtubos y gran cantidad de mitocondrias como es habitual en los nodos de Ranvier (HA-1970). Eventualmente aparecen cuerpos multivesiculares con membrana sencilla así como cuerpos densos y vesículas de distintas características (McCRACKEN y DOW-1973). No están muy de acuerdo las observaciones de Ha en el sentido de la disposición regular de los neurofilamentos con las de McCracken y Dow quienes obtienen patrones mucho más variables y nada regulares. Dichos neurofilamentos no pasan nunca de una a otra rama de la bifurcación sino que de la rama periférica pasan al segmento inicial y de éste a la rama central denotando una vez más la participación del soma en la estructuración de la fibra aferente (HA-1970).

2.F. Trayecto de la expansión centrípeta

Las ramas medulares de las células ganglionares que forman las raíces posteriores o dorsales de la médula espinal, siguen un trayecto lineal en su recorrido radicular para penetrar finalmente en la médula en donde se bifurcan en dos ramas, una ascendente y otra descendente (CAJAL-1896). Aunque es opinión general que dicha bifurcación es siempre intramedular y que las fibras de la raíz dorsal están libres de colaterales (NIEUWENHUYIS-1964, RETHELYI y SZENTAGOTHAI-1973) hay que señalar la descripción por CAJAL (1896) en la rama de fibras que se bifurcan en plena raíz dorsal, antes de hacer su entrada en

la médula así como el reciente trabajo de MIRA y cols. (1971) en el que se describen fibras bifurcándose en la raíz sensorial del trigemino en el perro y en el hombre, antes de su unión con el puente y a las que atribuyen un incremento total del 38 por ciento en el número de fibras aferentes a lo largo de la raíz sensorial entre el ganglio de Gasser y la protuberancia. Ultimamente se han descrito mediante métodos funcionales, bifurcaciones de las fibras aferentes primarias en el interior de las raíces dorsales de la médula lumbar del gato - (CERVERO-1973).

3. ESTRUCTURA DE LAS CELULAS SATELITES

3.A. Definición

Las neuronas ganglionares están aisladas unas de otras y del tejido intersticial conjuntivo del ganglio por una envoltura de variable espesor o cápsula pericelular. La capa más externa de dicha cápsula está constituida por un tejido conectivo reticular de finas fibras anastomosadas que forman un verdadero nido o cesto alrededor de la célula sensitiva (CAJAL y OLORIZ-1897, CAJAL-1909, CASTRO-1921). Aunque la disposición mas frecuente y mas generalmente admitida es la de una cápsula por cada célula ganglionar, existen en la literatura descripciones de

capículas comunes para dos neuronas (McCRACKEN y DOW-1973), si bien estas observaciones no son del todo admitidas como disposición habitual. Por debajo de la capa conectiva se disponen unos elementos celulares de estructura característica, que entran en contacto con la célula ganglionar y que se denominan células satélites (CAJAL-1909). Las primeras descripciones de estas células corresponden a VALENTIN (1834, 1839) y desde entonces aparecen citadas en la literatura con los nombres de - "capsular cells" (QUADE-1939), "capsule cells" (KUNTZ y SULKIN-1947), "gliocitos" (CASTRO-1921), "neuroglia ganglionar" (RIO-HORTEGA y cols.- 1942), "periphere glia" (HERZOG-1954), "hüllzellen", "hüllplasmodium" y "nebenzellenplasmodium" (STÖHR-1939) "intracapsuläre zellen" (HOLMGREN-1901), "subcapsular cells" - (PENFIELD-1932), "mantelzellen" (LENHOSSEK-1907), "polarkerne" (COURVOISIER-1868), "randzellen" y "scheidenzellen" (KOHN-1907) y "scheidenplasmodium" (RIEGELE-1932), aunque hay que recalcar que, una vez más, por lo precisa y concreta, la denominación de Cajal, "células satélites" es la que ha perdurado hasta nuestros días. A pesar de la abundante y contradictoria literatura sobre las células satélites aún hoy en día no se posee un criterio - uniforme acerca de su estructura, ontogenia y función. Las principales opiniones al respecto son las que se reflejan en los - apartados siguientes.

3.B. Forma y conexiones mutuas entre células satélites

En base a observaciones practicadas con microscopia óptica se adelantaron tres principales esquemas de constitución de la cápsula de células satélites:

- &)- Cada célula ganglionar está rodeada por una capa externa de elementos endoteliales (SCHWALBE-1868) y una capa interna

- de células fusiformes o estrelladas (CAJAL y OLORIZ-1897, CAJAL-1909, CASTRO-1921).
- &)- Las células satélites forman una capa conglomerada similar a un epitelio plano simple (KEY y RETZIUS-1876, STRAMIGNONI-1953) que total (STOHR-1939, RIEGELE-1932) o parcialmente (ORTIZ-PICON-1949, 1955), adopta una estructura sinciti
 - &)- Las células satélites presentan prolongaciones ramificadas que constituyen un auténtico plexo pericelular (RIO-HORTEGA y cols.-1942).

Con la realización de estudios a microscopia electrónica (HESS-1955, WYBURN-1958, PANNESE-1960, 1964, CERVOS-NAVARRO-1960, ANDRES-1961), se ha podido demostrar que la envoltura de células satélites está compuesta de elementos discretos sin estructura sincitial alguna ni elementos binucleados. Cada célula satélite posee una clara membrana, estando separadas las células adyacentes por un espacio bien definido de unos 200 Å. Es característico, y ello ha dado lugar a las antiguas interpretaciones al óptico, que la envoltura no tiene en todas las zonas el mismo grosor. La cápsula de células satélites está formada por una sola capa celular en los lugares más finos y por tres o cuatro capas de células en las zonas más gruesas. La apariencia de capa discontinua de algunos autores era debido a que las zonas mas estrechas presentan un grosor por debajo del poder de resolución del microscopio óptico. Las células satélites recubren por igual el soma y el glomérulo inicial de la neurona, poseyendo los elementos perisomáticos una similar estructura interna a las formas periaxónicas. Por fuera de las células satélites aparece una capa amorfa de 200 a 400 Å descrita por algunos autores como membrana basal (WYBURN-1958) y que se continúa con la membrana basal periaxónica del segmento inicial (PINEDA y cols.-1967). La superficie de contacto entre células satélites vecinas es extraordinariamente complicada, presentando numerosas vueltas y revueltas aunque sin estructuras de anclaje o contacto de ningún tipo (PANNESE-1960, 1964, McCRACKEN

y DOW-1973). Entre las células satélites se delimita un espacio claro de unos 150 a 200 Å por el cual pueden pasar moléculas de hasta 95 Å como la ferritina (ROSENBLUTH y WISSIG-1964), circulando libremente desde el espacio extracelular hasta ser incorporadas en forma de cuerpos multivesiculares por un proceso de pinocitosis, al citoplasma neuronal.

3.C. Estructura

A microscopia óptica se han descrito en las células satélites, mitocondrias, un aparato de Golgi bien desarrollado (CAJAL-1909, CASTRO-1921), vacuolas, fibrillas citoplasmáticas, gránulos basófilos, y gliosomas (RIO-HORTEGA y cols.-1942) aunque la presencia de estos últimos orgánulos ha sido puesta en duda (ORTIZ-PICON-1949, 1955). A microscopia electrónica se define un núcleo alargado, a veces indentado (PANNESE-1960), de cromatina más densa que la del núcleo neuronal (IZARD y BROUSSY-1963) y un citoplasma claro con mitocondrias pequeñas y densas y saculos de retículo endoplasmático dispersos (HESS-1955). Para algún autor (WYBURN-1958) no existe ni aparato de Golgi ni retículo endoplasmático alguno mientras que otros sí describen ambos orgánulos aunque siempre en pequeña cantidad o con características atípicas (PANNESE-1960, IZARD y BROUSSY-1963). Difundidos por el citoplasma se aprecian microfilamentos de menos de 100 Å, (PANNESE-1960), microvesículas de 300 a 800 Å y microtúbulos (IZARD y BROUSSY-1963) que en ocasiones adoptan patrones característicos que sugieren el intercambio de sustancias entre células satélites y neuronas (De ROBERTIS y BENNETT-1954). Los filamentos citoplasmáticos son escasos en las células satélites de mamíferos (McCRACKEN y DOW-1973) pero muy abundantes en los reptiles (PANNESE-1964) y más aún en los anfibios (ROSENBLUTH-1962).

3.D. Relaciones morfológicas entre células satélites y neu-

rona ganglionar

Debido a que los primeros medios de fijación y tinción producían una retracción del soma neuronal, se postuló que existía un amplio espacio subcapsular entre células satélites y célula ganglionar (CAJAL y OLORIZ-1897, CAJAL-1909, CASTRO-1921). Paradójicamente otros autores mantenían que entre ambos elementos celulares existía una franca continuidad citoplasmática (STOHR-1939, 1943, RIEGELE-1932). Sin embargo, ya en los primeros estudios a microscopia electrónica con técnicas adecuadas (HESS-1955, WYBURN-1958) se pudo constatar que, entre cápsula y neurona existía una contigüidad estrecha pero nunca una continuidad, delimitando un espacio de aproximadamente 150 a 200 Å. La superficie del pericarion es extraordinariamente irregular por la presencia de prolongaciones submicroscópicas o a veces microscópicas (PANNESE-1960). Probablemente las más grandes corresponden a los denominados "parafitos" de NAGEOTTE (1907), pero en cualquier caso no pasan nunca de la membrana basal que envuelve a las células satélites (McCRACKEN y DOW-1973).

La superficie de la membrana de las células satélites se adapta perfectamente al contorno irregular del pericarion. En esta superficie de contacto se aprecian numerosas interdigitaciones y penetraciones tanto de las células satélites en la neurona como de ésta en las células de la cápsula (HESS-1955, WYBURN-1958, CERVOS-NAVARRO-1960), pero sin aparecer ningún tipo de soluciones de continuidad entre ambas (PALAY y PALADE-1955, SMITH-1961). La interfase células satélites-neurona cuya anchura oscila entre 100 y 200 Å en los puntos más estrechos y 0'1 a 0'3 µ en los más anchos presenta microvellosidades y zonas de las células satélites en las que aparecen estructuras regulares de vesículas, túbulos y cisternas (ROSENBLUTH y PALAY-1960). No han sido detectados según los trabajos publicados, ni desmosomas ni estructuras de características similares.

3.E. Relaciones cuantitativas entre células satélites y neurona ganglionar

Aunque ya existen en la gran obra de CAJAL (1909) indicaciones de que el número de células satélites varía en función del tamaño neuronal según la edad del animal, la relación exacta entre las células de la cápsula y la superficie externa de la célula ganglionar ha sido objeto de estudio minucioso a microscopia óptica en la rata adulta y recién nacida y en los reptiles (PANNESE-1960, 1964). Como resultado de estos trabajos se ha podido apreciar que cuanto mayor es el volumen del cuerpo neuronal, mayor es el número de células satélites que lo envuelven. Por ejemplo: un cuerpo neuronal de $2.000 \mu^3$, está cubierto por dos células satélites, mientras que uno de $44.000 \mu^3$, lo está por dieciocho, cada una de las cuales envuelve $400 \mu^2$ de superficie neuronal (PANNESE-1960), habiéndose obtenido resultados similares por HUMBERTSON y cols. (1969). En un reciente trabajo PANNESE y cols. (1972) llevado a cabo en ganglios raquídeos de gato y conejo adultos, proporcionan información adicional sobre el problema, demostrando con metodología histológico-matemática que el volumen de cada célula satélite es directamente proporcional al volumen y superficie del correspondiente cuerpo neuronal, datos que están de acuerdo con las observaciones de ZIMMERMAN y cols. (1971) en el sentido de que en situaciones de hipertrofia reactiva de la célula ganglionar aumenta el número y tamaño de las células satélites perisomáticas. Estos hechos se discutirán en la sección correspondiente a la fisiología de las células de la cápsula.

4. EL PROBLEMA DE LAS ARBORIZACIONES PERICELULARES

Los histólogos clásicos describieron como formas de presentación normal, otros elementos celulares distintos del prototipo sensitivo, variedades múltiples del prototipo y terminaciones eferentes pericelulares. Posteriormente todas estas variedades y formas fueron duramente criticadas achacándose a elementos degenerados o regenerados. Sin embargo, la confusión de nomenclatura y la impresión que se obtiene al leer la profusión de trabajos de que no todos los autores se estaban refiriendo a las mismas estructuras con el mismo nombre, unido a la pobreza de datos ultraestructurales y funcionales al respecto, lleva a la convicción de que obtener una idea clara del asunto es cuanto menos un grave problema en el más estricto sentido de la palabra. Por todo ello, se exponen a continuación los datos publicados tal y como aparecen en su descripción original, tanto a favor como en contra y se deja para la exposición de resultados personales y discusión la interpretación posible de los mismos, sin adoptar de antemano una postura definida en uno u otro sentido.

4.A. Tipos neuronales descritos en los ganglios raquídeos

a. Formas típicas y especiales. Ya se ha señalado anteriormente que la forma neuronal típica de los ganglios raquídeos es el llamado "prototipo sensitivo" (CASTRO-1921) que corresponde al tipo celular descrito en los apartados anteriores. Sin embargo, además de esta forma principal y mayoritaria se han observado en los ganglios otras neuronas de diversa morfología pudiéndose detallar entre típicas y especiales hasta siete grupos principales:

1. Prototipo sensitivo grande. Corresponde a la forma típica esférica con glomérulo inicial, bifurcación en "T" y producción de dos ramas, centrípeta y centrífuga, ambas mielínicas. La rama centrípeta ingresa en médula espinal mientras que la centrífuga conecta con los receptores periféricos (CAJAL-1909, CASTRO-1921).
2. Prototipo sensitivo pequeño. Tipo celular igual al anterior pero de menor tamaño, sin glomérulo y que da origen a las fibras amielínicas del sistema sensorial somático y visceral (RANSON-1912). La rama periférica ingresa en el ganglio bien por los ramos comunicantes del simpático o bien por los nervios espinales. Su citoplasma es más oscuro que el de las células del prototipo sensitivo grande (WARRINGTON y GRIFFITH-1904). En conjunto las células del prototipo sensitivo, grandes y pequeñas, representan la modalidad más numerosa de las neuronas que es posible hallar en los ganglios raquídeos, evaluándose en un 85 % (SCHARF-1958), 60-75 % (CAJAL-1909) ó en un 70-90 % del total (CASTRO-1921).
3. Tipo sensitivo recurrente. Corresponde a neuronas típicas, pseudomonopolares, en todo iguales al prototipo sensitivo pero cuya rama centrípeta ingresa en la médula via raíz ventral en vez de hacerlo por las raíces dorsales, siendo las responsables de la sensibilidad recurrente (FOERSTER-1927, FRYKHOLM y cols.-1952). En este grupo se incluyen también las formas bipolares desplazadas que se localizan fuera del ganglio o en el trayecto de las raíces ventrales (WINDLE-1931, WEBBER y WENNETT-1966).
4. Neurona de Bumm y Dogiel. Descrita por DOGIEL (1898) como neurona del tipo II, aunque en su trabajo posterior figura como del tipo VIII (DOGIEL-1908) y confirmada por

BUMM (1903) mediante métodos indirectos de degeneración. Se trata de una neurona pseudomonopolar de aspecto similar al prototipo sensitivo, con una rama centrípeta que ingresa en médula espinal y otra rama que, en el interior del ganglio se ramifica y contacta mediante varias arborizaciones con los prototipos sensitivos. A su vez esta neurona recibe conexiones de las células de relevo de Dogiel, por lo que representaría una forma celular de tercer orden en la vía sensorial visceral.

5. Neurona del parasimpático espinal. Descrita por VEJAS - (1889) y NISSL (1894) mediante técnicas de degeneración y confirmada morfológicamente en años posteriores (KLEIST-1903, HIRT-1928, KURE-1931, LUCAS y MIKSICEK-1936), corresponde a una célula monopolar con una única prolongación centrífuga responsable de la efectuación parasimpática. Recibe conexiones vía raíz dorsal de neuronas intramedulares parasimpáticas así como de neuronas de relevo intraganglionares. Sería por tanto una forma preganglionar parasimpática situada ectópicamente en el ganglio raquídeo perteneciente al sistema de eferencias de la raíz posterior.
6. Neurona de relevo de Dogiel. Descrita vagamente por DOGIEL (1896) y confirmada con más detalle por el mismo autor años después (DOGIEL-1908) en el hombre, el perro y el gato, apareciendo citada como tal neurona de relevo en varios trabajos posteriores (KLEIST-1903, WARRINGTON y GRIFFITH-1904, RANSON-1906, 1909, HIRT-1928, WEIN-1943) Se trata de una célula de caracteres similares a las motoneuronas de algunos invertebrados: soma esférico, con una única prolongación que se resuelve en numerosas ramas terminales sobre el resto de las células intraganglionares. Es una forma muy parecida al prototipo sensitivo, sin glomérulo pero con bifurcación en "T", con la carac-

terística de que las ramas resultantes se arborizan y originan numerosos contactos con los prototipos sensitivos. A su vez estas neuronas reciben aferencias del sistema visceral por lo que actuarían como elementos de relación e interconexión viscero-somáticos.

7. Neuronas multipolares. Se han descrito en los ganglios raquídeos neuronas multipolares o estrelladas (KISS-1932 BURKHARDT-1953, TAKEO-1957, TAKEO y cols.-1957, 1957, TAKEO y RYOKO-1963, ZSOLDOS-1963) generalmente interpretadas como elementos desplazados de los ganglios simpáticos de disposición ectópica en ganglios sensitivos. En estas formas de tipo simpático se incluyen las llamadas neuronas "multiangulares" (BLAIR y cols.-1936) aunque al parecer dichas neuronas no serían mas que células alteradas del prototipo sensitivo tales como las descritas en el apartado siguiente, o más simplemente, artefactos de fijación (FISHER y RANSON-1934).

b. Formas atípicas y reactivas del prototipo sensitivo. No solo se han descrito en los ganglios raquídeos elementos neuronales especiales apartados completamente del prototipo sensitivo, sino que ya desde los trabajos clásicos se han ido definiendo neuronas en los ganglios que representan variaciones en mayor o menor grado del corpúsculo monopolar típico. Trátase de elementos esféricos, con prolongación única, bifurcación en "T" y ramas central y periférica pero con características y variantes especiales que afectan a su citoplasma. Para clasificarlas se utilizará el criterio de CASTRO (1921) - por ser el más completo y coherente y el que ha llegado sin variación hasta nuestros días (FERNANDEZ-1966).

1. Células fenestradas o con prolongaciones anastomosadas y ansiformes subcapsulares. Entrevistas en un antiguo

trabajo de DAAE (1888), descritas en el perro rabioso por CAJAL y DALMACIO GARCIA (1904) y confirmadas como formas normales por CAJAL (1906) en el hombre, gato, -perro, caballo, asno, cerdo, vaca y carnero, corresponden a las formas V, VI, y VII de DOGIEL (1908) y a las células con fenestraciones de RANSON (1912). Esta curiosa modalidad celular se caracteriza por ofrecer "ciertas ramas nacidas del soma, fibrosas o protoplásmicas que después de una excursión variable por el espacio - subcapsular vuelven a unirse al protoplasma o se anastomosan con otras del mismo caracter o con el axon; otras veces por nacer varias ramas, ya concentradas en un polo, ya diseminadas por la superficie de la célula y que, ramificándose y anastomosándose entre sí diversamente, generan una red, ora independiente del axon ora dando origen a la prolongación principal" (CASTRO-1921). De este tipo CASTRO (1921) distingue cuatro modalidades en atención a sus fenestraciones: fenestradas ansiformes, fenestradas en redes subcapsulares, fenestradas dendri-formes y fenestradas perforadas.

2. Células con expansiones de irritación intracapsulares y corpúsculos en corrosión. Corresponden a las células - seniles o desgarradas de CAJAL (1906), así llamadas por el aspecto socavado o roto de la periferia del citoplasma y hallarlas singularmente en sujetos de mas de 60 - años. Se caracterizan por presentar el contorno como - corroído, ser de menor tamaño que las neuronas típicas y estar rodeadas de gran cantidad de elementos capsulares entre los que se internan apéndices angulosos de - diversa forma y magnitud. CASTRO (1921) distingue tres modalidades: las células corroídas, de superficie protoplásmica horadada y excavada formando nichos; las células desgarradas propiamente dichas con expansiones - angulosas y pequeñas, apéndices puntiagudos y aristas y

las células irritadas o eretizadas con soma poblado de espinas y dendritas cortas subcapsulares y glomérulo - inicial dotado de pequeños y numerosos apéndices.

3. Células con apéndices fibrosos terminados en bola y expansiones dendriformes. Dentro de este grupo se incluyen dos modalidades principales. Por un lado las células multipolares con dendritas recias y cortas terminadas en mazas o expansiones abultadas por debajo de la cápsula (DISSE-1893, SPIRLAS-1896, CAJAL-1906) o bien cuyas prolongaciones salen de la envoltura de células satélites para terminar en el tejido intraganglionar - (CAJAL-1909). La segunda variedad corresponde a las células provistas de apéndices terminados en bolas. Las primeras descripciones en los anfibios (HUBER-1896) definían prolongaciones colaterales de la porción intracapsular del glomérulo, terminadas subcapsularmente en bolas o esferas. Para CAJAL (1906) habría varias modalidades de apéndices originados tanto del soma como del glomérulo, siempre en escaso número, en forma de delicadísimos filamentos terminados en una bola que a veces se alojaría en una foseta citoplasmática y a veces saldría completamente de la cápsula para terminar libremente, en ocasiones a gran distancia del soma originante. Neuronas similares se han encontrado en ganglios de peces, reptiles, aves (LEVI-1905), y mamíferos (DOGIEL-1908, HUBER y GUILD-1913, CASTRO-1921, TAKEO-1957, TAKEO y cols.-1957, 1957, TAKEO y RYOKO-1963).

4.B. Arborizaciones pericelulares

- a. Tipos. EHRLICH (1886) y ARONSON (1886) fueron los -

primeros autores que creyeron ver en torno de las células de los ganglios raquídeos, teñidas con el azul de metileno, - ciertas arborizaciones nerviosas terminales, pero sus descripciones vagas e imprecisas cayeron prontamente en el olvido. CAJAL (1890b) describe dichas arborizaciones con el método de Golgi en los ganglios del ratón recién nacido, definiendo unas fibras amielínicas ramificadas repetidas veces en el espesor del ganglio como productoras de las arborizaciones pericelulares, lo que en principio fue acogido en la literatura científica con reservas (vanGEHUCHTEN-1892, RETZIUS-1894). En su trabajo de 1896, DOGIEL describe por vez primera un nuevo tipo de arborización pericelular, bautizado por CAJAL y OLORIZ (1897) como "ovillo de Dogiel", sistematizando estos dos últimos autores todos los tipos descritos de terminaciones en tres grupos principales, clasificación que se corrobora en la Histología del Sistema Nervioso de CAJAL (1909) y que se utiliza de modo generalizado en la literatura.

1. Arborizaciones periglomerulares. Corresponden a este tipo las estructuras terminales descritas por vez primera por CAJAL y OLORIZ (1897) constituídas por fibras finas amielínicas que se adosan a la porción mielínica del segmento inicial del prototipo sensitivo en torno de la que alguna vez trazan una vuelta, para penetrar después bajo la cápsula y siguiendo al glomérulo inicial, trazar en su contorno complicadas espirales, ofreciendo a menudo partes varicosas (fig. 3-b). Cada fibra eferente contacta con una sola neurona, aunque en algún caso el aparato espiral es común para dos y hasta tres células. En otros casos la arborización es más extensa y comprende también parte de la célula, cubriendo de ramificaciones varicosas una porción del soma. En su descripción CAJAL y OLORIZ (1897) afirman que todo glomérulo debe poseer una arborización periglomerular si bien por la dificultad de tinción en sus preparaciones eran

poco frecuentes. Este tipo de arborización fué confirmado posteriormente en el hombre con el método del nitrato de plata (LENOSSEK-1907, CAJAL-1906).

2. Arborizaciones varicosas pericelulares. A este tipo corresponden las terminaciones descritas en el ratón por CAJAL (1890b) con el método de Golgi y confirmadas con el azul de metileno por CAJAL y OLORIZ (1897). Se trata de unas arborizaciones que proceden de fibras amielínicas ricas en ramillas, que se disponen en nido en torno del soma sin presentar espirales ni ramificaciones para el glomérulo y que terminan en extremos varicosos sobre la superficie protoplásmática (fig. 3-c).
3. Ovillos de Dogiel. Descritos inicialmente por DOGIEL (1896) se trata de arborizaciones terminales de fibras mielínicas cuya vaina desaparece en el segmento terminal, el cual traza gran número de vueltas y revueltas en torno al soma en todas direcciones, conformando el aspecto de ovillo a que hace referencia su denominación, presentando cierto número de varicosidades en las últimas revueltas pericelulares (fig. 3-a). Según el propio DOGIEL (1896) solo los prototipos sensitivos de mayor tamaño presentarían este tipo de arborización terminal.
4. Plexo nervioso periférico de los ganglios. Finalmente cabe señalar la descripción de un plexo nervioso superficial de mallas anchas (fig. 3-c), constituido por fibras mielínicas y amielínicas ramificadas que discurre por la cápsula conjuntiva del ganglio para introducirse en el espesor del mismo (CAJAL y OLORIZ-1897, CAJAL-1909). No ha podido establecerse si este plexo es el responsable directo de las arborizaciones pericelulares.

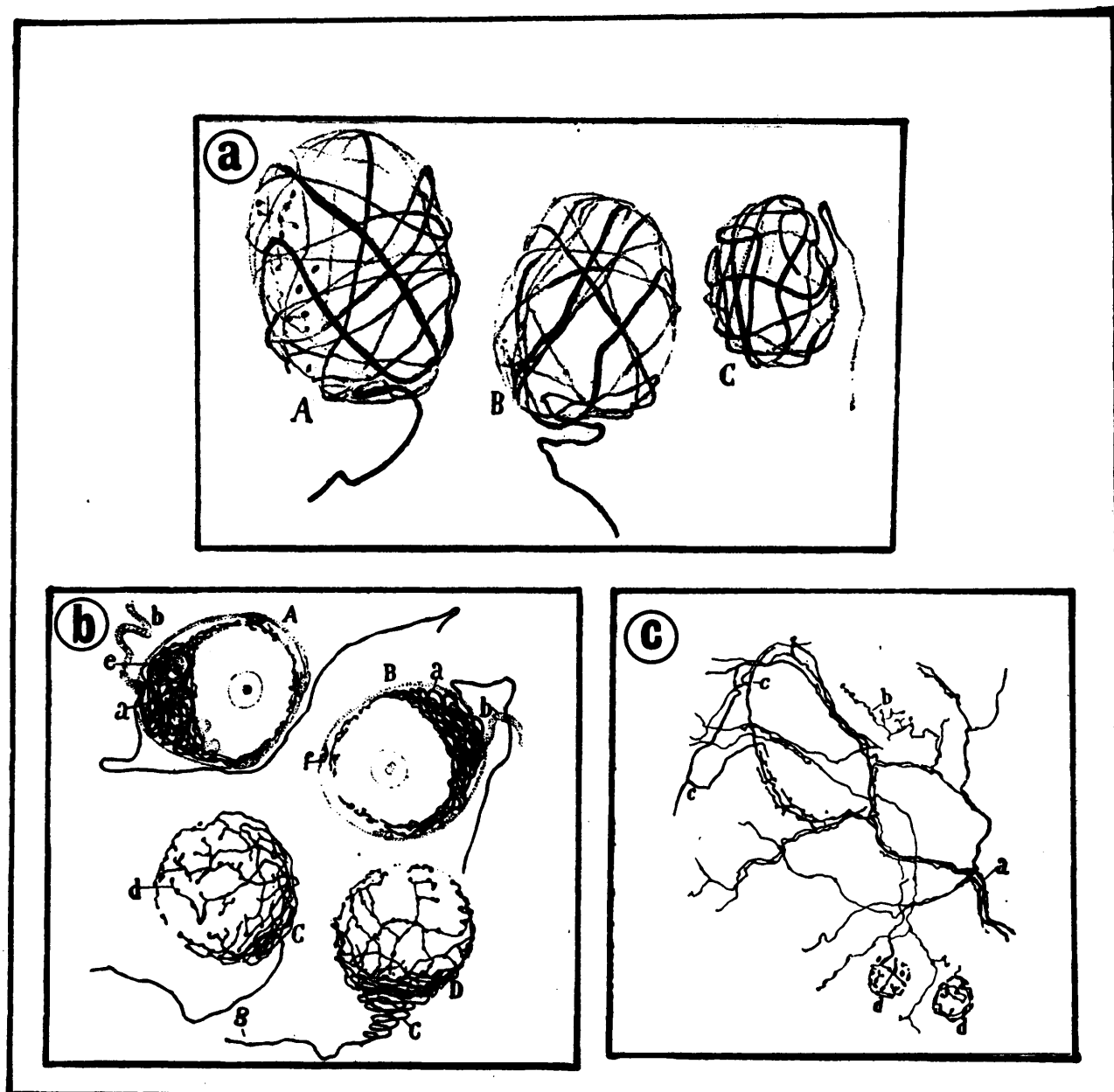


Fig. 3: Distintos tipos de arborizaciones pericelulares

a. Ovillos de Dogiel.

b. Arborizaciones periglomerulares.

c. Arborizaciones varicosas (b y d) y plexo nervioso periférico del ganglio.

Tomados de CAJAL y OLORIZ (1897).

b. Origen de las arborizaciones. Una vez planteados los tipos de arborizaciones que se han descrito en los ganglios raquídeos queda por señalar el origen de las mismas en atención a las neuronas de donde provienen. Han existido tres interpretaciones fundamentales respecto a la procedencia de las arborizaciones:

1. Arborizaciones de origen simpático. Es la opinión más sostenida desde las primeras descripciones de estructuras terminales, siendo mantenida principalmente por CAJAL (1909). En base a este criterio, las arborizaciones de fibras amielínicas procederían de neuronas de los ganglios simpáticos de las cadenas vertebrales cuyos axones penetrarían en el interior del ganglio raquídeo, vía ramos comunicantes, para terminar sobre los prototipos sensitivos, conformando una especial relación simpático-somática. La penetración de fibras simpáticas en los ganglios raquídeos fue demostrada por CAJAL (1890b) en el embrión del pollo lo que representó el punto de partida para su interpretación. A esto hay que añadir el caracter amielínico de la mayor parte de las fibras productoras de estructuras terminales en el ganglio raquídeo así como las observaciones de GAULE y LEWIN (1897) en el sentido de que la raíz dorsal posee un 19 % más de fibras en la zona periférica al ganglio que en la central lo que atribuyen a paso de fibras simpáticas vía ramos comunicantes. Respecto al origen de los ovillos de Dogiel, CAJAL (1909) es más cauteloso, señalando que en principio no puede señalarse su procedencia ya que sus características morfológicas son completamente distintas a las de las otras terminaciones de origen simpático.
2. Arborizaciones de origen intraganglionar. DOGIEL (1896, 1898, 1908) mantuvo que las terminaciones en ovillo era

producidas por sus neuronas intraganglionares de relevo o del tipo II y por las neuronas descritas anteriormente como de Bumm-Dogiel, siendo por tanto de origen intraganglionar. A su vez las neuronas del tipo II recibirían terminaciones de origen simpático, concordando con las observaciones de Cajal respecto de la procedencia vegetativa de algunas de las arborizaciones.

3. Arborizaciones de origen espinal. Ya se han señalado en las primeras páginas de esta revisión la existencia de fibras vegetativas eferentes por las raíces posteriores, que, sin detenerse, atraviesan el ganglio raquídeo. Existen sin embargo descripciones de que algunas de estas fibras efectuarían un relevo en el ganglio conectando con las neuronas antes descritas como del parasimpático espinal. Las arborizaciones provendrían en parte según esta interpretación de fibras eferentes por raíz posterior nacidas de neuronas intraespinales (BABES y KREMNITZER-1896, HIRT-1928, RADERMECKER y GEREBTZOFF-1959), teniendo por tanto, como en la interpretación de Cajal un carácter vegetativo aunque de signo funcional opuesto.

c. Conformación estructural del ganglio raquídeo. Tratando de resumir de algún modo la profusión de datos descriptivos morfológicos y dejando para más adelante las críticas a cada elemento, se puede intentar hacer un esquema de todo lo que a lo largo de los últimos cien años se ha descrito en los ganglios raquídeos. Quede bien claro que lo que a continuación se menciona no necesariamente supone realidad comprobada y baste para justificar esta salvedad la lectura de las páginas dedicadas a la crítica de todos los elementos atípicos. Simplemente en este apartado se refleja, con un interés de revisión histórica el cúmulo de descripciones que en la historia

de los ganglios raquídeos han sido aventuradas. Según todo esto, en los ganglios sensitivos se pueden distinguir:

1. Elementos sensoriales: constituídos por los prototipos sensitivos grandes (fig. 4-neurona 1) y pequeños (fig. 4-neurona 2) y por las neuronas de la sensibilidad recurrente (fig. 4-neurona 3).
2. Elementos de efectuación parasimpática: formados por una primera neurona (de Bumm-Dogiel) (fig. 4-neurona 4) que conecta con una segunda célula eferente monopolar (fig. 4-neurona 5).
3. Elementos de relevo: que corresponden a las neuronas arborizadas del tipo II (fig. 4-neurona 6) que terminan sobre los prototipos sensitivos y neuronas de la cadena parasimpática.
4. Elementos de origen exógeno: constituídos por las arborizaciones terminales de origen simpático, vía ramos comunicantes (fig. 4-neurona 7) o de origen parasimpático vía raíz dorsal (fig. 4-neurona 9) que conectarían con las neuronas de relevo y con las neuronas del parasimpático espinal respectivamente.
5. Elementos de paso: formados por las fibras eferentes directas por las raíces posteriores que atraviesan el ganglio sin ramificarse (fig. 4-neurona 8) y por las fibras aferentes sensoriales de la sensibilidad visceral cuyos somas están desplazados fuera del ganglio raquídeo y situados en los ganglios simpáticos. (fig. 4-neurona 10).

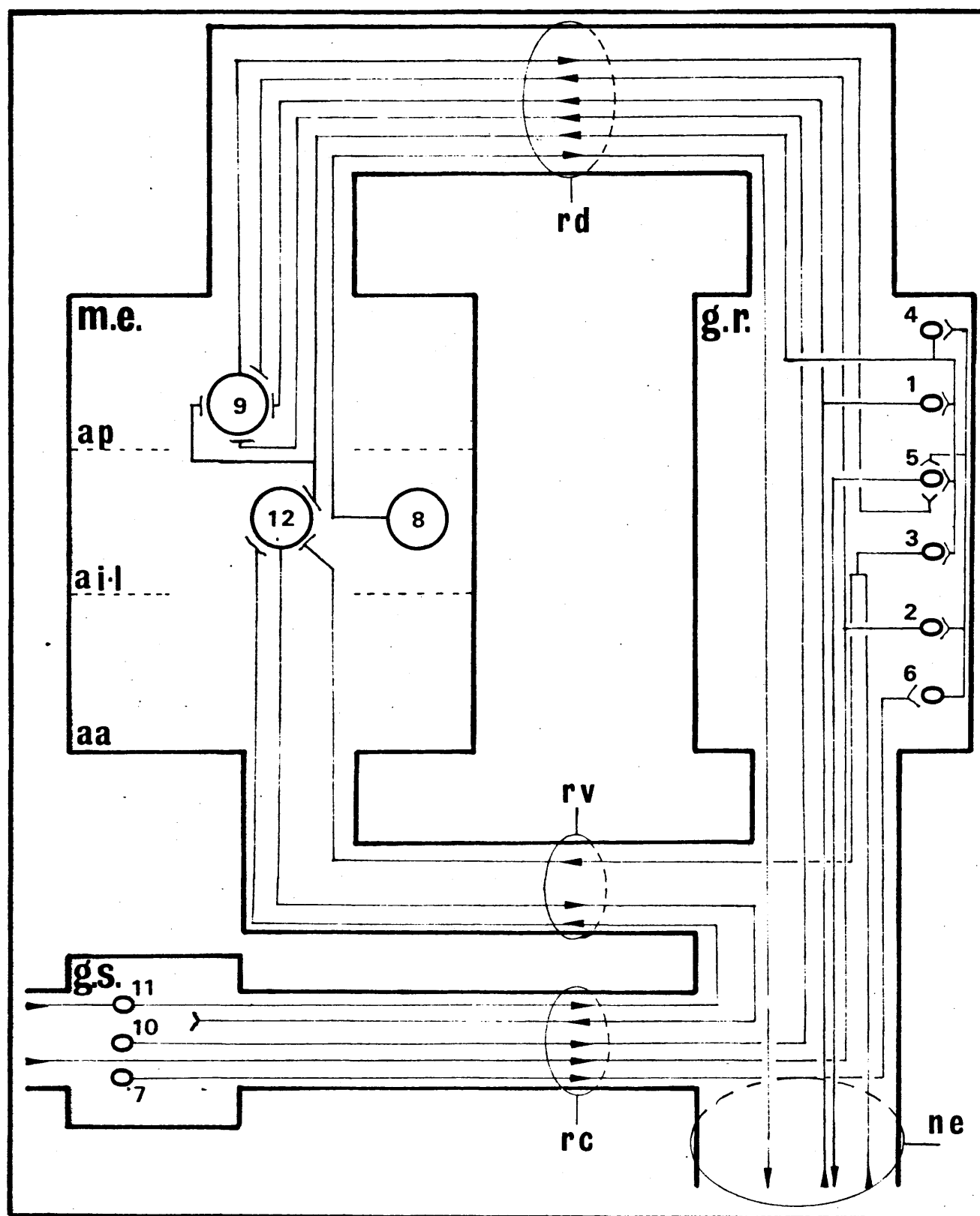


Fig. 4: Esquema que muestra todas las estructuras descritas morfológicamente en los ganglios raquídeos.

gr: ganglio raquídeo, me: médula espinal (ap: asta posterior, ai-l: asta intermedio-lateral, aa: asta anterior), gs: ganglio

4.C. Crítica de los elementos celulares especiales y arborizaciones pericelulares

Todo el conjunto de elementos estructurales, fuera de los prototipos sensitivos, sufrió en el primer tercio del presente siglo una profunda revisión. Parte de las formas descritas fueron rechazadas debido a la imposibilidad de corroborarlas, achacándose a deficientes observaciones iniciales su primitiva descripción, mientras que el resto de células especiales y arborizaciones, en base a numerosas pruebas convergentes más abajo detalladas, fueron consideradas finalmente como disposiciones atípicas, anormales o patológicas propias de ganglios alterados, enfermos o destruídos. Tras el inicial fervor descriptivo de nuevas estructuras que caracterizó el periodo final del siglo XIX, surgió una no menos profusa literatura en contra, que finalmente condicionó la interpretación moderna acerca de la estructura de los ganglios raquídeos. A continuación se trata de resumir el conjunto de pruebas en contra de la presencia normal de elementos distintos del prototipo sensitivo y de la existencia real de arborizaciones pericelulares.

a. Formas celulares. Las primeras críticas se centraron sobre la presencia como elementos normales de neuronas multipolares ramificadas y de relevo. CAJAL (1906, 1909) admite no haber podido jamás teñir ninguna forma de estos tipos y afirma que, o Dogiel se había equivocado al juzgar neuronas alteradas del prototipo sensitivo como formas normales o más simplemente que dichas células no existen en los ganglios sensitivos normales. En sentido similar se pronuncia CASTRO (1921, 1932-33) al afirmar que las células descritas como multipola-

Fig. 4: simpático, rd: raíz dorsal, rv: raíz ventral, rc: ramo comunicante, ne: nervio espinal. Los tipos celulares (en número) se describen en el texto.

res son en realidad variantes del prototipo sensitivo de las formas desgarradas, irritadas o fenestradas de características atípicas en los ganglios. Hoy en día se admite el criterio de Castro sobre la atipicidad de estas formas (BARRIS-1934), englobándolas bajo la denominación de neuronas "multiangulares" (BLAIR y cols.1936) señalando que su número es mayor en ganglios seniles y estadios finales y prefinales de la vida neuronal, tratándose por tanto de neuronas viejas (SOSA y ZORRILLA-1966a, 1966b). En ocasiones se admite la presencia de auténticas formas multipolares pero generalmente interpretadas como elementos simpáticos de disposición ectópica en ganglio raquídeo (KISS-1932, BURKHARDT-1953, TAKEO-1957, TAKEO y cols.-1957, 1957, TAKEO y RYOKO-1963, ZSOLDOS-1963) aunque para algunos autores se trataría simplemente de artefactos de fijación o tinción (FISHER y RANSON-1934).

Igual suerte que las neuronas multipolares han corrido las formas monopolares del parasimpático espinal cuya presencia en ganglios raquídeos ha sido puesta en duda de resultados de las críticas del sistema eferente por raíces dorsales (HINSEY-1934), de modo que en la actualidad solo se admiten como neuronas normales del ganglio raquídeo las formas clásicas del prototipo sensitivo.

b. Arborizaciones pericelulares. El hecho de que las formas neuronales distintas de los prototipos sensitivos se criticaran en base a que aparecían en ganglios alterados o patológicos movió a gran cantidad de histólogos a estudiar exhaustivamente las estructuras que aparecen en los ganglios en situaciones de anormalidad. Ello dio origen no solo a la exclusión de los tipos celulares especiales sino a la puesta en duda de las arborizaciones pericelulares como elementos normales, interpretándolas como procesos degenerativos o regenerativos producidos por la propia neurona sensitiva o por sus vecinas.

1. Crítica de las arborizaciones periglomerulares y ovillos de Dogiel. Con los trabajos iniciales de NAGEOTTE (1907a, 1907b, 1907c, 1907d, 1907e) de trasplante de ganglios - raquídeos se comenzó a afirmar que los ovillos de Dogiel y las arborizaciones periglomerulares no están originados por fibras exógenas eferentes sino producidos por colaterales nacidas de los glomérulos y axones de la propia neurona a la que envuelven o de una de sus vecinas. Esta interpretación fue dada debido a que en ganglios alterados, los ovillos y arborizaciones periglomerulares eran más numerosos y por tanto más fáciles de observar en todas sus formas. Con este punto de partida se realizaron una serie de trabajos en ganglios alterados que llevaron al ánimo de los histólogos la convicción de que los ovillos eran procesos neoformados reactivos a las situaciones anormales o experimentales. Las neuronas sensitivas emiten gran cantidad de colaterales formadoras de ovillos en ganglios aplastados experimentalmente (MARINESCO y MINEA-1907a, CAJAL-1910a), enfermos, supurados o patológicos (MARINESCO y MINEA-1907b, CASTRO-1921, - SCHAFFER-1922), heridos (VERATTI-1906, CAJAL-1913) trasplantados a piel, hígado, cerebro o músculo estriado - (NAGEOTTE-1907a, 1907b, 1907c, 1907d, 1907e, MARINESCO-1907a, 1907b, O. ROSSI-1908, MARINESCO y MINEA-1908, - CAJAL-1910a, 1914, AGOSTI-1911, RANSON-1914, U. ROSSI-1922, CASTRO-1932-33), tras arrancamiento del nervio espinal o sección de las raíces dorsales (CAJAL-1913, BARRIS-1934) y en cultivos de neuronas ganglionares en medios adecuados (CAJAL-1910b, LEGENDRE y MINOT-1911, MARINESCO y MINEA-1912, 1914). Tras esta avalancha de datos prevaleció y prevalece aún la interpretación de que ovillos y arborizaciones periglomerulares son producidos por colaterales regenerativas o cuanto menos reactivas en ganglios alterados y representan organizaciones eventuales de naturaleza patológica y más o menos efímeras

(CAJAL-1914).

2. Crítica de las arborizaciones de tipo varicoso o simpático. Llama la atención que frente al cúmulo de datos a favor de la interpretación alterativa de las arborizaciones periglomerulares y ovillos de Dogiel nada o casi nada se ha argumentado en contra de las terminaciones varicosas de origen simpático probablemente engendradas por las finas fibras capsulares de penetración intraganglionar. DALE (1900) critica los contages de fibras de GAULE y LEWIN (1897) afirmando que de ramos comunicantes a ganglios solo pasan fibras en muy pequeña cantidad y que en cualquier caso dichas fibras tendrían un carácter vasomotor de la irrigación ganglionar. CASTRO (1922) corrobora esta afirmación e insiste en que si bien hay paso de fibras del simpático a los ganglios raquídeos nunca engendran arborizaciones pericelulares. Finalmente CLARK (1933) en una serie de experimentos en los que efectúa una simpatectomía total observa que aún sin ganglios simpáticos aparecen arborizaciones pericelulares en neuronas de los ganglios raquídeos, creyendo demostrar con esto que dichas terminaciones no son de origen vegetativo. Como puede apreciarse estas críticas no poseen la fuerza demostrativa ni la uniformidad de las objeciones a los ovillos de Dogiel y por contra son fácilmente criticables a su vez ya que los contages de fibras entrañan un considerable margen de error y por otra parte el trabajo de CLARK (1933) adolece de imprecisiones en la nomenclatura. Por ello este tercer tipo de arborización debe dejarse en interrogante respecto a su presencia normal en ganglio raquídeo.

c. Interpretaciones sobre la presencia de elementos atípicos y arborizaciones pericelulares. Sentadas las bases morfo-

lógicas sobre la atipicidad de determinados elementos neuronales y arborizaciones queda por señalar las interpretaciones dadas sobre la causa generadora de los mismos. Tres líneas generales se han ofrecido al respecto: la interpretación degenerativa, la regenerativa y la trófica.

1. Interpretación degenerativa: Sostenida principalmente por DaFANO (1907) O.ROSSI (1908) y BIELCHOWSKY - (1908) quienes afirman que todas las formas descritas son expresión de procesos degenerativos ocurridos en células viejas o preagónicas y que corresponden a un proceso normal de envejecimiento, lo que explicaría su presencia en escaso número en ganglios normales, o mas frecuentemente concomitantes con procesos patológicos y alteraciones de cualquier tipo.
2. Interpretación regenerativa. Postulada por NAGEOTTE (1907a) considera que todas las disposiciones atípicas son el resultado de procesos patológicos regenerativos y, puesto que la mayoría de las terminaciones neoformadas brotan del axon o del soma de la neurona sensitiva, Nageotte designa este fenómeno como regeneración colateral para distinguirla de la regeneración ordinaria o terminal. Nageotte postula que en cada célula nerviosa existirían dos tipos de prolongaciones: los ortofitos (axon y dendritas) y los paráfitos o apéndices supérfluos ajenos a la conducción y de función exclusivamente trófica, atraídos por el soma celular originante (neurotropismo). Como parafitos define Nageotte las arborizaciones periglomerulares, los ovillos de Dogiel y las prolongaciones de las células fenestradas, desgarradas o con terminaciones en bola y maza. A este modo de pensar se acogieron no sin ciertas reservas, MARINESCO y MINEA (1907a), CAJAL (1910a) y CASTRO (1921).

3. Interpretación trófica. Para LEVI (1908) el origen de las formas atípicas y arborizaciones habría que buscarlo simplemente en aumentos del protoplasma nervioso bajo la acción de estímulos normales o patológicos pero que por exigencias morfológicas este aumento no puede verificarse de manera global sino que el excedente debe repartirse en finos apéndices. Esta es sin duda la interpretación de sustentación más débil.

4.D. Estudios a microscopia electrónica

Contrasta la riqueza y profusión de observaciones morfológicas llevadas a cabo a microscopia óptica por los morfólogos de principios de siglo, con la monotonía y uniformidad de las descripciones recientes con el microscopio electrónico. La profunda discusión entablada sobre la normalidad o atipicidad de las formas ganglionares complejas pareció resolverse finalmente, como ya se ha señalado, a favor de las interpretaciones degenerativas y regenerativas de arborizaciones y elementos atípicos. Por todo ello, las descripciones ultraestructurales modernas se limitan a analizar los componentes celulares del prototipo sensitivo y de sus variaciones normales (células claras y oscuras) o de la cápsula de células satélites. En algunos de estos estudios se describen proyecciones del citoplasma neuronal que penetran entre las células satélites y terminan en la membrana basal que rodea la cápsula (PANNESE-1960, McCRACKEN y DOW-1973) lo que pudiera corresponder a las formas multiangulares y con expansiones dendriformes de las descripciones al óptico aunque en ningún caso se describen prolongaciones dendríticas extracapsulares (HESS-1955, PALAY y PALADE-1955, CERVOS-NAVARRO-1959, ANDRES-1961, IZARD y BROUSSY-1963). Tan solo en un trabajo (KOHNO y NAKAYAMA-1973) se realiza un es

tudio ultraestructural de las colaterales axónicas o de Huber en los ganglios raquídeos de la rana, describiéndose prolongaciones originadas en el tracto inicial del axon de unas $0,8 \mu$ de diámetro y con numerosos neurofilamentos longitudinales, mitocondrias escasas y algunas vesículas. Estas prolongaciones terminan en bulbos o mazas de unas 9μ que contienen haces espirales de neurofilamentos, mitocondrias, vesículas granulares o agranulares, cuerpos densos y gránulos de glucogeno. Respecto a la posibilidad de existencia de contactos sinápticos sobre la célula ganglionar todos los autores coinciden en afirmar que o no existen - (HESS-1955, PALAY y PALADE-1955, CERVOS-NAVARRO-1959, ANDRES 1961, IZARD y BROUSSY-1963), PINEDA y cols.-1967) o cuanto menos no los ha podido observar (WYBURN-1958, McCRACKEN y DOW-1973) aunque en algún caso se señale la posibilidad de su existencia a favor de contactos entre prolongaciones citoplasmáticas (McCRACKEN y DOW-1973), de uniones entre células satélites y célula ganglionar (ROSENBLUTH y PALAY-1960) u originadas en un fino plexo amielínico pericelular intracapsular descrito a microscopia electrónica por WYBURN (1958) en los ganglios raquídeos del conejo. PANNESE (1960) afirma que las observaciones de Wyburn no corresponden a la realidad, tratándose solamente de interdigitaciones de las células satélites que en algún caso pueden ofrecer imágenes equívocas que sugieren fibras amielínicas entremezcladas.

Como puede apreciarse, prácticamente no existe literatura morfológica ultraestructural en relación con las formas atípicas y plexos pericelulares y es criterio habitual moderno la negación de su existencia.

4.E. Lo normal y lo anormal en la estructura de los gan-

glios raquídeos.

Considerando como forma típica o normal de los ganglios raquídeos al prototipo sensitivo y dejando con interrogante la existencia o no de arborizaciones varicosas del tipo simpático, es sentir general que el resto de formas especiales, variaciones neuronales, arborizaciones y ovillos son disposiciones anormales. Sirvan las propias palabras de Cajal como resumen de esta revisión sobre el problema de las variadas descripciones morfológicas en los ganglios raquídeos:

"En un órgano normal como en una sociedad, lo normal expresa siempre un tipo dominante. Órgano o tejido fisiológicos no son aquellos cuyas células mantienen en su totalidad forma, estructura y fisiologismo excelentes, sino - aquellos en donde la inmensa mayoría de sus habitantes - ofrecen dichos requisitos. Pero en tales tejidos u órganos sanos alojándose también elementos decadentes, fatigados o en vías de degeneración y aún enteramente destruidos; en fin, algunos capaces de restauración serán asiento de procesos reaccionales compensadores. Natural es asimismo pensar que las bajas de corpúsculos vigorosos y en servicio activo, aumentan con la edad y con las diversas enfermedades padecidas por el animal... Propiedad privativa de todo corpúsculo en estado de sufrimiento parece ser el emitir apresuradamente expansiones nuevas y múltiples, como si por atavismo resurgiera en la neurona enferma y en vísperas de morir el instinto de reproducción compensadora; instinto frustrado porque, según es sabido, las neuronas no se multiplican. Pero... queda todavía en ella algo susceptible de retoñar: la zona cortical del protoplasma capaz de emitir expansiones y todo el trayecto del axón o expansión funcional... a condición de que la masa resultante se modele en delgadas y ramificadas prolongaciones". (CAJAL-1914).

5. HISTOQUIMICA DE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS.

Se presenta a continuación, para completar el capítulo de estructura de esta revisión, un resumen de los principales hallazgos descritos en ganglios sensitivos con métodos histoquímicos acerca de su composición enzimática, bien sea de aquellos enzimas relacionados con actividad sináptica o bien de los enzimas del metabolismo general.

5.A. Enzimas relacionados con actividad sináptica.

La presencia de acetil-colinesterasa (AChE) y otras colinesterasas no específicas (ChE) ha sido repetidamente descrita en neuronas de ganglios raquídeos y sensitivos craneales del hombre, mono, bóvidos, perro, conejo, gato, rata, - pollo, rana y cultivos de neuronas de ganglios de embrión de pollo y feto de ratón (KOELLE-1951, 1955, GIACOBINI-1956, - 1959, RADEMECKER y GEREBTZOFF-1959, TEWARI y BOURNE-1962, - 1963, CAUNA y NAIK-1963, ERANKO y cols.-1964, BRZIN y cols.- 1966, 1967, MATSUURA-1967, MATSUURA y FUJITA-1968, MATSUURA y cols.-1969, MANOCHA y SHANTA-1969, CIESIELSKI y cols.-1970, IERADI y cols.-1970, GRUBER y cols.-1971, GWYN y FLUMERFELT- 1971, PANNESE y cols.-1971, ROBAIN y JARDIN-1972, KIM y cols. 1972, BURT y DETTBARN-1972, WELSCH y cols.-1972, MAZZA y - cols.-1973).

En general todas las descripciones coinciden en que la reacción AChE positiva se obtiene preferentemente en las neuronas ganglionares en distintos orgánulos citoplasmáticos o incluso en la membrana neuronal, con distintos grados de intensidad según cada grupo de autores e incluso con variabilidad de unas neuronas a otras dentro del mismo ganglio.

La reacción ChE es muy positiva preferentemente en células satélites, destacando entre las colinesterasas inespecíficas la butirilcolinesterasa (BChE). Mientras que para algunos la presencia de AChE es síntoma de actividad sináptica sobre el pericarión neuronal (RADEMECKER y GEREBTZOFF-1959), para otros se trataría simplemente de un resto vestigial en células presuntamente no-colinérgicas (FELDBERG-1954) o de un paso - previo y condicionante de la diferenciación de los orgánulos citoplasmáticos (PANNESE y cols.-1971). Lo que sí se sostiene de modo general es que no puede afirmarse de modo categórico que allí donde histoquímicamente se detecte actividad colinérgica haya contactos o estructuras sinápticas puesto que se ha descrito presencia de ChE en estructuras tan distintas del sistema nervioso como la placenta o el eritrocito (POTTER-1970), por lo cual el papel general de la AChE en localizaciones neuronales es aún incierto y objeto de polémica.

5.B. Enzimas del metabolismo general.

Como complemento histoquímico se puede señalar que se ha descrito en ganglios sensitivos de distintas especies animales y cultivos de los mismos actividad de fosfatasa ácida (CATALDI y IERADI-1971) y alcalinas, AMP-asa, glucosa-6-fosfatasa, (TEWARI y BOURNE-1962, 1963, 1964), glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, (SARRAT-1970), citocromo-oxidasa, succinil-dehidrogenasa, lacto-dehidrogenasa, (SHANTA y cols.-1967, ROBAIN y JARDIN-1972), tratando de relacionar su actividad - con distintos aspectos bioquímicos y funcionales del prototipo sensitivo o en algún caso para sustentar la hipótesis ya señalada anteriormente de la diferencia real entre células - claras y oscuras ganglionares, basándose en la presencia de fosfatasa ácida en distinta cantidad en uno u otro tipo celular (PEACH-1972b).

Capítulo III. FISILOGIA DE LOS GANGLIOS RAQUIDEOS

1. INTERPRETACIONES FUNCIONALES BASADAS EN OBSERVACIONES MORFOLOGICAS

La proporción de trabajos publicados acerca de la fisiología de los ganglios raquídeos es considerablemente inferior a la profusión, a veces excesiva, de observaciones morfológicas en los mismos. Por esta razón se dedica una primera parte del capítulo de función a aquellas "inducciones funcionales extraídas de la estructura", tendencia habitual en los morfólogos para dar un contenido útil a sus observaciones estructurales, haciendo constar de antemano que todas estas interpretaciones no son sino simples conjeturas basadas en datos histológicos y en gran porcentaje no corroboradas por métodos específicamente funcionales.

1.A. Conducción de impulsos a través del ganglio.

Para CAJAL (1897, 1909, el paso de las corrientes nerviosas a través del ganglio se efectuaría directamente, sin participación del soma celular, es decir "la excitación sensitiva aportada por la expansión periférica iría directamente a la médula sin pasar por el cuerpo celular" (CAJAL-1897). Sin

embargo para Van GEHUCHTEN (1892) y LUGARO (1898) las corrientes nerviosas alcanzarían primeramente el soma para posteriormente dirigirse hacia la médula. Esta polémica no pasaría de ser una más en la historia de la morfología del sistema nervioso si no fuera porque detrás de la concepción de Cajal estaba nada menos que su interpretación de la Ley de la polarización dinámica, es decir, uno de los pilares de su interpretación general del sistema nervioso. Cajal había inicialmente lanzado la hipótesis de la conducción celulípeta de las dendritas y celulífuga del axon haciendo resaltar la importancia del soma como punto de recepción y emisión de las corrientes nerviosas. Pero precisamente la observación de las neuronas de los ganglios raquídeos le hizo cambiar su primera hipótesis para establecer la segunda y definitiva en su clásico trabajo de 1897: el soma y dendritas (si las hay) son aparatos de recepción, con conducción siempre axipeta mientras que el axon es aparato de distribución con conducción siempre somatofuga. Van GEHUCHTEN (1892) y LUGARO (1898) consideraban el segmento inicial de la célula ganglionar como fusión de las porciones central y periférica de la neurona y por tanto eran partidarios de la primera interpretación de la ley de polarización: la excitación de los receptores periféricos llegaría al ganglio, subiría por el segmento inicial y del soma volvería a descender por el mismo para pasar a la expansión central CAJAL (1897, 1909) no admite una conducción bidireccional del segmento inicial sino que postula el paso directo de las excitaciones de la porción periférica a la central, confirmando al soma y segmento inicial un papel conductor siempre somatofugo en relación con las excitaciones provenientes de las arborizaciones pericelulares. Precisamente esta interpretación no solo corrobora su hipótesis general del comportamiento conductor de las neuronas sino que reforzaba sus otras leyes fundamentales del "ahorro de tiempo" y del "ahorro de materia", sirviendo los ganglios raquídeos como ejemplo primordial para su interpretación básica de la arquitectura funcional del sistema nervioso (CAJAL-1897).

1.B. Función de los elementos atípicos

Algunas interpretaciones funcionales fueron aventuradas en principio sobre la fisiología de las formas neuronales atípicas. Una curiosa hipótesis sostenida por DOGIEL (1908) y en parte por CAJAL (1906) fue que las bolas finales de las colaterales del axon de algunas neuronas de los ganglios eran terminaciones sensitivas, similares a corpúsculos de Krause y en relación con actividades sensoriales intraganglionares, posiblemente de regulación de la vascularización del ganglio, - mientras que para otros (HUBER y GUILD-1913) se trataba de den dritas funcionales con dispositivos de conexión y contacto - con otras neuronas. Los modernos estudios a microscopia electrónica de dichas bolas (KOHNO y NAKAYAMA-1973) han desmentido estas dos hipótesis. De igual modo las neuronas multipolares de DOGIEL (1896, 1898, 1908) eran neuronas de relevo, que conectaban las eferencias simpáticas con los prototipos sensitivos estableciendo una relación directa simpático-somática, mientras que algunas formas especiales, como las neuronas fenestradas o ansiformes representan sustituciones del glomérulo inicial por un aparato fenestrado (CAJAL-1906). Naturalmente, con las críticas a la presencia normal de estos elementos todas las anteriores hipótesis fueron abandonadas.

1.C. Arborizaciones pericelulares

La interpretación de CAJAL (1897) de la Ley de la polarización dinámica en los ganglios raquídeos solo era posible sobre la base de admitir contactos exógenos sobre las células ganglionares a partir de arborizaciones pericelulares. El soma y segmento inicial aportarían a la médula espinal excitaciones recogidas a través de las arborizaciones pericelulares posiblemente de origen simpático. Para CAJAL y OLORIZ (1897) el complejo glomérulo inicial de la neurona sensorial tiene por

objeto multiplicar la superficie de recepción de corrientes ya que de otro modo la presencia de unas revueltas supérfluas de un conductor iba en contra de la ley de "ahorro de materia". Según esto, tanto la disposición estructural de la neurona - ganglionar como la propia descripción de arborizaciones pericelulares vendrían a corroborar la idea de la convergencia funcional del simpático sobre el ganglio raquídeo. Mientras que para CAJAL (1909) las arborizaciones serían fuente de nuevos impulsos, otras interpretaciones morfo-funcionales hablan solamente de modulaciones de los mensajes sensoriales. Postulando pues el establecimiento de un control ganglionar de los mensajes aferentes sensitivos (WYBURN-1958), aunque también en este caso se trata de una simple hipótesis basada en la descripción al microscopio electrónico de un fino plexo pericelular amielínico, según se señaló en el capítulo de morfología.

2. ORGANIZACION FUNCIONAL DEL GANGLIO RAQUIDEO

En el interior de los ganglios sensitivos, las neuronas sensoriales no se disponen de un modo desordenado sino que tanto en los ganglio craneales como en los raquídeos se sitúan siguiendo un patrón somatotópico o de distribución espacial - que se repite en raíces dorsales y centros nerviosos. Esta organización somatotópica ha sido estudiada en la mayor parte de los ganglios craneales.

MOLHANT (1913) describe una organización nuclear, mediante métodos degenerativos, de las neuronas del ganglio ple

xiforme en atención a su origen periférico, disposición confirmada con técnicas electrofisiológicas de registro de actividad sensorial de distinto origen, por MEI (1970) quien señala que las neuronas de las fibras aferentes procedentes del mismo punto periférico tienen tendencia a agruparse zonalmente en el ganglio plexiforme del vago por él estudiado. Similares resultados se han obtenido en el ganglio yugular del X par (ALBANO-1968) y en el geniculado del facial en donde se definen tres zonas anatómica y funcionalmente separables según las aferencias provengan de pabellón auricular, zona palatofaríngea o lengua (BOUDREAU y cols.-1971). Paralelamente varios autores señalan somatotopia de las células ganglionares en el ganglio de Gasser (ALLEN-1924, KERR y LYSAK-1964, DARIAN-SMITH y cols.-1965, BAUDREAU y JERGE-1968, BARKER y WELDER-1969) llegando incluso a realizar un mapa de representación anatómica de las estructuras orales sobre dicho ganglio (GREGG y DIXON-1973).

Respecto de los ganglios raquídeos, igual disposición somatotópica se ha descrito en los ganglios sacrales del gato respecto de campos receptores cutáneos y viscerales (ARIHAC-1968) mediante técnica de registro de unidades en ganglio y estímulo natural periférico. Recientemente BURTON y McFARLANE (1973) han publicado un estudio sobre la organización funcional del séptimo ganglio lumbar del gato y su relación con la disposición de las fibras en los fascículos o raicillas de las raíces dorsales correspondientes definiendo que las neuronas localizadas en las zonas mediales del ganglio proyectan sus axones por las raicillas mas mediales mientras que las neuronas situadas lateralmente lo hacen por las raicillas mas laterales y las intermedias por las raicillas medias.

Parece ser, por tanto, que existe una organización somatotópica ya en los primeros niveles de las vías sensoriales, apareciendo primariamente a nivel de los ganglios sensitivos

y conservándose en las raíces posteriores.

3. ELECTROFISIOLOGIA DE LA CELULA GANGLIONAR

Ya se ha señalado antes la interpretación morfofuncional según la cual el soma de la célula ganglionar no participa ni modifica la conducción de impulsos, a través del ganglio, criterio basado en datos funcionales de STEINACH (1899) que se comentarán más adelante. Aunque en la actualidad se ha comprobado que la conducción de impulsos puede verificarse linealmente entre las divisiones centrífuga y centrípeta de la bifurcación en T (ITO y SAIGA-1959), también es cierto que los potenciales de acción invaden el soma ganglionar y debido a las peculiares características electrofisiológicas y morfológicas de esta zona se producen efectos sobre la conducción de impulsos. Por ello a continuación se revisan los principales datos que se poseen acerca de la electrofisiología de la célula ganglionar.

3.A. Características eléctricas de la célula ganglionar

a. Potencial de membrana y potencial de acción. Los estudios intracelulares con microelectrodos en los ganglios raquídeos publicados hasta la fecha son escasos. Descartando el trabajo

de PARRACK (1942) quien emplea microelectrodos grandes focales con resultados vagos e inapreciables, el primer estudio de las neuronas ganglionares con métodos intracelulares se debe a SVAETICHIN (1951) y entre las publicaciones posteriores destacan las de ITO (1957, 1959) e ITO y SAIGA (1959), trabajos llevados a cabo en anfibios.

Las neuronas de los ganglios raquídeos poseen un potencial de membrana evaluado entre 50 y 90 mV. para la rana - (SVAETICHIN-1951) y de 50 a 80 mV. en los datos obtenidos en el sapo (ITO-1957). Coinciden en estos valores los resultados de STONEY y MACHNE (1969), TAGINI (1971a) y TAGINI y CAMINO (1973) para los anfibios aunque los únicos datos que se poseen en el gato (SATO y AUSTIN-1961) ofrecen valores menores, del orden de 20 a 80 mV. La activación de la célula, bien por estímulo directo a través del microelectrodo o bien por excitación periférica orto o antidrómica provoca la depolarización brusca del soma registrándose un potencial de acción cuya amplitud es de 80 a 125 mV. en los anfibios (SVAETICHIN-1951, ITO-1957) y menor, 40 a 73 mV. en el gato (SATO y AUSTIN-1961). Cuando la activación del soma se realiza por paso de corriente y depolarización a través del soma, el spike es 4,8 mV. menor que en condiciones normales y se obtienen valores de umbral para la membrana del soma de 13,7 a 23 mV. con una corriente reobásica transmembrana de 0,6 a $2,2 \times 10^{-9}$ A. (ITO-1957). La duración total del potencial de acción es de 2,8 mseg. en el sapo (ITO-1957) y de 1 a 1,6 mseg. en el gato (SATO y AUSTIN-1961) presentando un potencial posterior hiperpolarizante cuyos valores de amplitud y duración oscilan grandemente según autores y especies estudiadas con datos entre 1 y 20 mV. de amplitud y 5 a 10 mseg. de duración. La pendiente de ascenso del spike ha sido valorada en 319 V/seg. y la de descenso en 161 V/seg. en el sapo (ITO-1957) mientras que solo se poseen datos de la pendiente de ascenso del potencial de acción en el gato, cifrada en 75,7 V/seg. (SATO y AUSTIN-1961). Otras características -

eléctricas de la membrana de la neurona ganglionar arrojan - unos resultados de $2,25 \text{ kohm/cm}^2$ de resistencia específica de membrana, $2,14 \text{ mseg.}$ de constante de tiempo y $1,07 \text{ }\mu\text{F/cm}^2$ de capacidad (ITO-1957). Estos últimos datos presentan alguna diferencia con los de las membranas de otras neuronas; por ejemplo la resistencia específica de la membrana de las motoneuronas del asta anterior del gato es de $500 \text{ a } 1000 \text{ ohm/cm}^2$ y su constante de tiempo de $1,4 \text{ mseg.}$ (COOMBS y cols.-1955, FRANK y FUORTES-1956) lo cual indica que la neurona del ganglio raquídeo es menos excitable que los tipos centrales antes señalados y que su tiempo total de activación es además mayor. Ambas presunciones han sido últimamente comprobadas experimentalmente por STONEY y MACHNE (1969) al describir que las neuronas de los ganglios raquídeos se acomodan más rápidamente que las motoneuronas ante estímulos eléctricos lineales crecientes a través del microelectrodo.

Una característica frecuentemente reseñada del potencial de acción registrado intracelularmente en el soma es la presencia de dos inflexiones en la fase ascendente del mismo que delimitan tres porciones, llamadas inicialmente M, I y S. por SVAETICHIN (1951), en atención al criterio, posteriormente reiterado (SVAETICHIN-1958) de que la primera inflexión o M. era debida al potencial de acción al atravesar la fibra aferente primaria M-mielínica, la segunda a la depolarización del segmento I-nicial y la tercera a la depolarización del S-soma. Unificando para los ganglios raquídeos la denominación de BROCK y cols.- (1953) en las motoneuronas de inflexiones M (axon mielínico), NM (axon no mielínico) y SD (soma y dendritas), ITO (1957) denomina a las inflexiones de la célula ganglionar como M (fibra aferente mielínica), NM (segmento inicial no mielínico) y S (soma) criterio de uso aceptado posteriormente (TAGINI-1971a, 1971b, TAGINI y CAMINO-1973). ITO (1957, 1959) demuestra mediante técnicas de inyección de corriente dentro de la célula que la primera inflexión (M) es el registro electrotónico del

T A B L A I

A U T O R	ANIMAL	V _m (mv)	V _a (mv)	INFLEX. V _a	V _a (mseg)	Pot. Post. (mv)	Pot. Post. (mseg)	R _m (K Ω /cm ²)	τ_m (ms)	C _m (μ F/cm ²)
SVAETICHIN (1951)	rana	50-90	50-90	M-I-S	-	-	-	-	-	-
CRAIN (1956)	cultivo embrion pollo	50-65	80-95	no	2'4 4'4	3 - 10	20	-	-	-
ITO (1957)	sapo	50-80	80-125	M-NM-S	2'8	1 - 6	5 - 22	2'25	2'14	1'07
SATO Y AUSTIN (1961)	gato	20-80	40-73	no	1'0 1'6	6'88 \pm 2'51	5'81 \pm 1'30	-	-	-
STONE Y MACHINE (1969)	rana	57-85	82-109	-	-	-	-	-	-	-
LETBETTER Y WILLIS (1969)	gato	-	-	M-NM-S	-	-	-	-	-	-
TAGINI (1971 a)	rana	60-70	80-120	M-NM-S	-	-	5 - 20	-	-	-
TAGINI Y CAMINO (1973)	rana	80	100	M-NM-S	-	10	8 - 10	-	-	-
PEACOCK Y Cols. (1973)	cultivo feto raton	50	-	-	-	10 - 20	-	1'56	-	1'40

potencial de acción al atravesar la bifurcación en T de la célula; que la segunda inflexión (NM) corresponde al mismo fenómeno ocurrente en el glomérulo y segmento inicial y que la espiga final (S) es la depolarización explosiva del soma. La primera inflexión se alcanza a los 0,1 a 0,2 mseg. con un nivel de depolarización de 4,2 a 7,6 mV. y la segunda 0,2 a 0,9 mseg. mas tarde a un nivel de 32 a 58 mV. Aunque la existencia de estas inflexiones fue negada en el gato (SATO y AUSTIN-1961), estudios posteriores han extendido su observación a los ganglios raquídeos de este animal (LETBETTER y WILLIS-1969) atribuyendo a deficientes observaciones su inicial negación. Mas adelante se analizará la distinción entre estas tres fases y su importancia en la electrofisiología de la célula ganglionar. En la Tabla I se resumen las principales características electrofisiológicas de la neurona ganglionar según autores y especies animales.

Todo lo señalado hasta ahora corresponde al tipo grande de célula ganglionar. En toda la literatura no aparece mas que una breve referencia (ITO-1957) a la electrofisiología de las células del tipo pequeño que corresponden a las fibras amielínicas. Sus potenciales de acción son mucho más duraderos (6 a 13 mseg.) que los del tipo grande y en su fase ascendente - solo presentan una inflexión. Su membrana tiene una constante de tiempo más grande (6,5 a 8,5 mseg.), una resistencia mayor (3,8 a 3,9 kohm/cm²) y una capacidad más alta (1,7 a 2,2 μ F/cm²) que la neurona del tipo grande. Todo ello está de acuerdo con el hecho de una menor velocidad de conducción e hipoexcitabilidad de las delgadas fibras amielínicas aferentes.

b. Diferencias electrofisiológicas entre la porción celular y la porción fibrilar. Aunque ya la presencia de inflexiones - en el potencial de acción registrado en el soma y la difusión electrotónica de los spikes de la fibra hacían sospechar que la

membrana de soma y segmento inicial era eléctricamente distinta de la de la fibra aferente (ITO-1957, 1959), en el trabajo de SATO y AUSTIN (1961) se contiene un estudio de estas diferencias. Los spikes registrados en las fibras de las raíces dorsales presentan una mayor pendiente de ascenso (0,3 mseg.) una mayor amplitud (70 mV.), una menor duración (0,9 mseg.) y una hiperpolarización posterior menos intensa (2,84 mV) y menos duradera (3,64 mseg.) lo que indica que el soma celular es menos excitable que la fibra y que sus características electrofisiológicas condicionan una mayor duración del proceso de activación. Estas características son reafirmadas al tener en cuenta que la velocidad de los flujos de Na y Ca durante la activación son diferentes en la porción fibrilar que en el soma (NODA-1968) y se completan con las observaciones de que el periodo refractario de la fibra aferente es de menor duración que el del soma (TAGINI y CAMINO-1973) y de que la velocidad de conducción en el segmento inicial y glomérulo medida con técnicas indirectas de colisión es muy baja, del orden de 0,5 a 2 m/seg. (DARIAN-SMITH y cols.-1965), e independiente de la velocidad de conducción de la fibra aferente. Estos datos de mayor lentitud de activación y recuperación del soma y segmento inicial son la base de la interpretación de gran parte de los fenómenos de retardos y bloqueos descritos en los ganglios raquídeos.

c. Respuestas a modificaciones iónicas. Finalmente es de señalar la utilización de la célula ganglionar como preparación para el estudio y discusión de la hipótesis iónica de activación de las membranas excitables si bien tanto el objetivo como los resultados de estos trabajos exceden los límites de esta revisión. (CERF y cols.-1958, 1965, KOKETSU y cols.-1958, 1959a, 1959b, 1963, TASAKI-1959, KOKETSU y KOYAMA-1962, ACEVES y MACHNE-1963, NISHI y cols.-1965).

3.B. Retardos y bloqueos del potencial de acción del soma

Los tres componentes del potencial de acción registrado intracelularmente en el soma pueden claramente diferenciarse en atención a las distintas propiedades de la membrana del cuerpo celular, segmento inicial y fibra aferente, produciéndose bloqueos de cada inflexión en distintas situaciones. Ante algunas maniobras experimentales, tales como el progresivo secado de la preparación comienza a perderse el registro del spike S, permaneciendo tan solo la actividad, obtenida electrotónicamente de fibra aferente y segmento inicial (SVAETICHIN-1951). De igual modo los descensos de temperatura producen efectos similares, obteniéndose pérdida de la onda S en la rana por debajo de los 5 grados centígrados (SVAETICHIN-1951).

Mas trascendencia tienen los estudios realizados ante distintos márgenes de frecuencia de estímulo. Aplicando un estímulo periférico a frecuencias por encima de 20 a 30 Hz. el spike S disminuye progresivamente de amplitud, aumenta su duración y comienza a retrasarse respecto de las ondas NM y M, obteniéndose valores de hasta 2,5 mseg. de retardo (ITO y SAIGA-1959, TAGINI y CAMINO-1973). Por encima de los 50 Hz. la célula se depolariza, disminuyendo su potencial de membrana en 10 a 15 mV. (SATO y AUSTIN-1961, TAGINI-1971b). A partir de estas frecuencias la onda de depolarización del soma comienza a bloquearse, estableciéndose un bloqueo completo a frecuencias de unos 80 Hz. (ITO y SAIGA-1959). Aumentando la frecuencia hasta 100 a 130 Hz. los bloqueos se establecen también para la onda NM (TAGINI-1971b) registrándose electrotónicamente solo la onda M, la cual también se bloquea por encima de los 130 Hz. de frecuencia de estímulo. Similares bloqueos han sido descritos en los ganglios raquídeos del gato (LETBETTER y WILLIS-1969), así como una progresiva disminución de la amplitud de la hiperpolarización posterior del potencial de acción que incluso puede llegar a hacer desaparecer totalmente el potencial posterior (TA-

GINI y CAMINO-1973).

Otro método por el que pueden evidenciarse las distintas propiedades de la membrana de cada porción de la célula ganglionar es la técnica de inyección de corriente a través del microelectrodo. Hiperpolarizando ligeramente la membrana del soma la onda S muestra un aumento en su magnitud y duración pero haciendo más enérgica la hiperpolarización (30 mV.) el spike S llega a bloquearse e hiperpolarizando aún más pueden obtenerse bloqueos asimismo de la inflexión NM (ITO-1959). Basándose en los datos experimentales obtenidos y en una serie de supuestos teóricos ITO (1959) propone una ecuación para obtener la magnitud de la hiperpolarización necesaria para bloquear un potencial de acción que atraviese la fibra aferente. Dicha ecuación es:

$$v_h = \frac{(\alpha E_a - E_c + E_1)}{(1 - \alpha \gamma)} \quad (1)$$

en donde v_h es el nivel de hiperpolarización necesario, E_a es el valor original del potencial de acción aferente, E_c el nivel de depolarización crítico de la membrana para iniciar el spike, E_1 la magnitud de la respuesta local de la membrana superpuesta al spike, γ es un coeficiente de difusión electrotónica de la hiperpolarización y α el mismo coeficiente para el potencial de acción. Según esta relación para un $\alpha = 1$, es decir, un potencial no decremental, $v_h = 100$ mV., lo cual indica que en la célula ganglionar sería necesaria una hiperpolarización de cerca de 100 mV. para que se pudiera bloquear un potencial de acción aferente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no es necesario bloquear totalmente el spike para que se produzcan alteraciones en su magnitud y duración.

Por todo lo señalado hasta ahora queda claro la diferencia en lo que a excitabilidad se refiere entre la membrana neuronal del soma (menos excitable y mayor constante de tiempo)

y del axon (más excitable y menor constante de tiempo) lo cual sirve de base interpretativa para los fenómenos descritos en el siguiente apartado. Resultados similares a los antes enunciados, con desdoblamiento de los componentes soma-axónicos ante la hiperpolarización artificial de la membrana se han obtenido recientemente en las células del ganglio sensitivo de la anguila, cuya configuración estructural es similar a la de las células de los ganglios de vertebrados superiores (ALNAES-1973).

3.C. Producción autógena de spikes dobles

Muy recientemente han sido publicados una serie de trabajos en los que se describe la producción por parte de la célula ganglionar de impulsos dobles (TAGINI y cols.-1971, TAGINI y CAMINO-1972, 1973). Con la estimulación periférica a una frecuencia entre 20 y 100 Hz. y registrando intracelularmente en la fibra aferente se observa un progresivo aumento en la latencia y duración de la onda S. Tras un tiempo (no precisado - por estos autores) comienzan a aparecer spikes dobles ante un solo estímulo, siguiendo el segundo potencial al primero con un retardo entre 1,5 y 2,5 mseg. El segundo spike o potencial "anómalo" (TAGINI y CAMINO-1973) es más pequeño que el primero y en ocasiones se traduce simplemente por una depolarización - electrotónica. Mediante técnicas de medida de latencia de este segundo potencial por estímulo y registro a distintos niveles del nervio y raíz dorsal se ha podido precisar que el potencial anómalo se genera en el ganglio raquídeo y se interpreta como una reestimulación de la bifurcación en T de la célula - ganglionar por parte del spike S del soma puesto que el potencial aferente M ha pasado ya la bifurcación cuando aún se está depolarizando el soma debido al retardo creado por la estimulación repetida a alta frecuencia.

Como estos datos han aparecido en la literatura cuando ya el presente trabajo estaba en fase adelantada de realización y en los resultados que posteriormente se presentan se describe el mismo fenómeno obtenido independientemente de estos autores, la discusión detallada del mismo se realizará en la sección de esta tesis correspondiente a la discusión de los resultados.

3.D. Electrofisiología de la célula ganglionar en cultivo

El cultivo en medios artificiales de neuronas ha sido utilizado repetidamente como preparación para el estudio de numerosas características biológicas del tejido nervioso (LUMSDEN-1968).

Existen pruebas evidentes de que el tejido nervioso de cualquier localización conserva en cultivo sus propiedades bioeléctricas básicas: excitabilidad y conductibilidad (PETERSON y cols.-1965, CORNER y CRAIN-1971, OKUN-1972) y es capaz de organizarse en redes neuronales con actividad sináptica (CRAIN y PETERSON-1964). Por ello los resultados electrofisiológicos obtenidos en neuronas cultivadas de ganglio raquídeo, lo que permite mayor facilidad de estudio, pueden en cierto modo ser extrapolados a la célula normal, siempre con alguna salvedad.

Las neuronas ganglionares en cultivo presentan una morfología general y una ultraestructura en todo similar a la de la neurona ganglionar normal (BUNGE y cols.-1967). Las células esféricas emiten una única prolongación, con división en T y crecimiento y formación de plexos por parte de ambas extremidades fibrilares (FILOGAMO y BARASA-1965, SENSENBRENNER y cols.-1969). En algún caso se ha señalado la presencia de contactos

sinápticos entre las colaterales regenerativas del axon y el -soma de la célula ganglionar (MILLER y cols.-1970). Estos contactos han sido sistematizados en: desmosomas entre células y fibras y entre células; sinapsis clásicas con vesículas axo-axónicas y axo-somáticas y estructuras en forma de botón que contactan fibras con somas lo cual se interpreta como una producción experimental de auto y heterocontactos entre células del mismo tipo funcional pero separadas de centros nerviosos con los que establecer contactos sinápticos habituales (LODIN y cols.-1973).

Electrofisiológicamente las neuronas presentan un potencial de membrana de 50 a 65 mV. (CRAIN-1956, SCOTT y cols.-1969, McLAIN y GOLDENSHON-1970, PEACOCK y cols.-1973). El potencial de acción muestra una inflexión en su fase ascendente y tiene una duración total de 2,4 a 4,4 mseg. (CRAIN-1956). Todos los fenómenos antes descritos de bloqueos y retardos del spike del soma ante variaciones de frecuencia han sido obtenidos así mismo en neuronas de cultivo (CRAIN-1956) e incluso algún autor manifiesta haber hallado signos de actividad sináptica en forma de depolarizaciones locales en algunas células (PEACOCK y cols.-1973). Al haberse obtenido los mismos resultados electrofisiológicos en ganglios íntegros y en neuronas cultivadas in vitro cabe pensar que los fenómenos de retardos y bloqueos deben ser interpretados como inherentes a la célula ganglionar al margen de posibles efectos exógenos. (TAGINI y CAMINO-1973).

4. FISIOLOGIA DE LAS CELULAS SATELITES

4.A. Electrofisiología.

No se posee prácticamente ningún dato acerca de la actividad eléctrica de las células satélites de la cápsula ganglionar. SATO y AUSTIN (1961) hablan de la aparición de un potencial negativo estacionario del orden de 10 a 20 mV. que se registra inmediatamente antes de la penetración con el microelectrodo en la célula ganglionar y que estos autores relacionan con el espacio subcapsular. En principio se podría pensar que este potencial estacionario correspondería al potencial de membrana de las células satélites pero los datos que se poseen acerca de la electrofisiología de la neuroglia de otras localizaciones y especies animales parecen desmentirlo. Se ha registrado un potencial de membrana de 50 a 70 mV. en las células gliales de los ganglios nerviosos de la sanguijuela (HILD y TASAKI-1962, KUFFLER y POTTER-1964), nivel de potencial que es siempre mayor que el potencial de membrana de la neurona que envuelve. Tan solo la célula de Schwann del axon gigante del calamar tiene un potencial de membrana menor que el de la fibra (VILLEGAS y cols.-1963). Por tanto no puede afirmarse de modo absoluto que el pequeño potencial de 10 a 20 mV. registrado por SATO y AUSTIN (1961) corresponda exactamente al potencial de membrana de las células satélites.

Por otra parte se ha achacado al estrecho espacio que separa la neurona ganglionar de la cápsula y más concretamente a la acumulación de potasio en dicha localización durante la activación repetitiva de la neurona, la causa de los fenómenos de depolarización tónica con la actividad de alta frecuencia (SATO y AUSTIN-1961) y de retardos del spike S y producción de pares de impulsos (TAGINI y CAMINO-1973) pero esta interpretación pertenece aún al terreno de lo hipotético. Finalmente se ha descar

tado la hipótesis de la existencia de contactos sinápticos entre células satélites y neurona ganglionar (NEGISHI y SVAETICHIN-1966a, 1966b, 1966c).

4.B. Hipótesis sobre la función de las células satélites.

Las relaciones funcionales entre células satélites y neuronas han sido interpretadas de modo diferente. Se ha hablado de un papel protector del soma neuronal (ORTIZ-PICON-1949) o de una función aislante (RIO-HORTEGA y cols.-1942) e incluso de la producción por parte de las células satélites de acetilcolina que podría influenciar la excitabilidad de las neuronas vecinas (KORNMULLER-1950). Para PANNESE (1960) las funciones mecánicas atribuidas a las células satélites deben ser rechazadas ya que la función de sostén neuronal corre a cargo del conectivo intraganglionar. Mas correctas parecen ser las interpretaciones de relación metabólica célula satélite-neurona (CAJAL-1906, NAGEOTTE-1906, CASTRO-1921). Si se tiene en cuenta que el número y volumen de las células satélites está en relación directa con el volumen de la neurona que envuelve se debe pensar que las células satélites juegan un papel trófico o metabólico sobre la célula del ganglio raquídeo (PANNESE y cols.-1972). A esta misma conclusión de relación metabólica se ha llegado al estudiar los efectos de distintos agentes (anoxia, CO_2 , NH_3 , - anestésicos, alcohol, temperatura) sobre los potenciales de acción de la neurona ganglionar y ver como las influencias metabólicas afectan a la célula nerviosa a través de su estuche de células satélites (NEGISHI y SVAETICHIN-1966a, 1966b, 1966c). De igual modo en neuronas alteradas o en vías de degeneración o regeneración llama la atención la reactividad ante estos procesos de las células satélites, cuyo número aumenta extraordinariamente (CAJAL-1906, CASTRO-1921).

5. CONDUCCION DE IMPULSOS A TRAVES DEL GANGLIO

5.A. Participación del soma celular en la conducción de impulsos

A finales del siglo pasado STEINACH (1899) postuló que la conducción nerviosa aferente se efectuaba exclusivamente por las fibras sensoriales y que el soma celular no participaba en dicha conducción. Esta observación, que se mantuvo durante muchos años, estaba basada en sus experimentos de anemización del ganglio raquídeo de la rana. Liberando el ganglio de su vascularización e incidiendo su cápsula se producía una hemorragia que condicionaba la degeneración, comprobada histológicamente, de los somas ganglionares pero sin embargo los reflejos nociceptivos se mantenían dos y tres días después de la operación por lo que dedujo que los somas eran simplemente centros tróficos sin participación en la conducción. Evidentemente las pruebas experimentales que aportaba STEINACH (1899) no eran excesivamente contundentes ya que los reflejos que provocaba podían estar desencadenados por fibras con soma en ganglios intactos y por otra parte la degeneración creada no podía ser evidenciada en absoluto en todos los somas del ganglio operado.

Con el estudio electrofisiológico fino de la activación eléctrica de las neuronas del ganglio raquídeo se ha podido comprobar que efectivamente el impulso aferente excita directamente la rama centrípeta de la neurona ganglionar y por tanto puede en cierto modo admitirse una conducción sin participación - del soma (SVAETICHIN-1951, DUN-1955, ITO y SAIGA-1959) pero con algunas reservas. El potencial de acción aferente excita la rama medular de la fibra pero también invade segmento inicial y

soma (SVAETICHIN-1951). y dadas las especiales características electrofisiológicas de la membrana del soma (ITO-1957) puede condicionar los fenómenos descritos anteriormente que en cierta medida afecten a los potenciales de acción subsiguientes - (TAGINI y CAMINO-1973) por lo cual aunque la conducción de impulsos sea lineal no hay que descartar las posibles modificaciones que el patrón de descarga aferente sufra en el ganglio raquídeo. Se piensa que la disposición de la neurona en T representa una mejora en la estructura para favorecer la conducción de impulsos ya que aunque se bloqueen las ondas NM y S los impulsos siguen pasando la bifurcación (ITO y SAIGA-1959) pero se ha demostrado que en aquellas especies animales con neuronas ganglionares bipolares tales como la raya o el tiburón la conducción, que obligadamente debe efectuarse a través del soma - también es lineal y no modificada (CAMPBELL-1946). El soma de estas neuronas bipolares está rodeado por una cubierta de mielina y epitelio endoneural (CAMPBELL-1946) por lo que debe ser considerado casi como una porción más de la fibra aferente. Por ello teniendo en cuenta los fenómenos electrofisiológicos de la célula ganglionar en T no puede mantenerse el criterio de que es disposición más favorable que la estructura bipolar.

5.B. Retardo de los potenciales de acción al atravesar la bifurcación en "T" de la célula ganglionar

Que existía un retardo en la conducción de impulsos al pasar el ganglio raquídeo fué postulado inicialmente por WUNDT (1876) y por GAD y JOSEPH (1899) y negado por EXNER (1877) y por MOORE y REYNOLDS (1898). Comparando las velocidades de conducción de las fibras motoras y sensitivas y asumiendo que en principio deberían ser iguales ERLANGER y cols. (1926) describieron un retardo de 0,08 a 0,14 mseg. en la conducción de las -

/ fibras sensoriales de la rana que achacaron al paso por el ganglio raquídeo y consecuentemente al paso del potencial de acción por la bifurcación en T de la célula, aunque posteriormente, en un trabajo del mismo grupo de autores (ERLANGER y BLAIR-1938), utilizando medidas sobre registros oscilográficos se negaba este retardo. Sobre la base de las observaciones de RANSON (1912) y RANSON y DAVENPORT (1931) en orden al menor calibre de la rama centrípeta sobre la centrífuga, GASSER (1955) postuló, para las fibras amielínicas, que aplicando su fórmula que relacionaba la velocidad de conducción con el diámetro de la fibra (velocidad de conducción = $1,7 \times$ diámetro de la fibra) evidentemente debería producirse un retardo de casi el 50% en la velocidad de conducción del impulso al atravesar la bifurcación. El estudio detenido del retardo en el paso de impulsos a través del ganglio fue realizado por DUN (1955) en la rana. Este autor precisó para las fibras alfa un retardo de 0,07 a 0,11 mseg., para las fibras beta de 0,12 a 0,17 mseg. y para las gamma de 0,16 a 0,25. Teniendo en cuenta la nomenclatura moderna en la que se han abolido las denominaciones de fibras beta y gamma (GASSER-1960) debería unificarse para el grupo de las fibras A α un retardo global de 0,07 a 0,25 mseg. Para DUN (1955) el retardo era debido a la activación simultánea de fibra centrípeta y segmento inicial que condicionaba el que toda la energía de un solo potencial de acción debería activar al mismo tiempo las membranas de dos elementos con el consiguiente retraso en la conducción. McLEOD (1958) extiende a los mamíferos esta observación con la medida de un retardo de 0,1 a 0,15 mseg. en las fibras A del conejo. DARIAN-SMITH y cols (1965) al medir la velocidad de conducción en el segmento inicial de las neuronas del ganglio de Gasser hablan de un menor factor de seguridad en la transmisión de impulsos en el punto clave de la bifurcación, ya que, según sus medidas, el potencial de acción aferente llegaría antes al bulbo raquídeo que al soma ganglionar (DARIAN-SMITH-1973). Otra comprobación de este punto débil en la conducción es la observación de los periodos refractarios de las fibras motoras en relación con los de las fibras sensitivas (von BRÜKE y cols.-1929, 1941, DUN-1955). Mientras que las fibras aferentes sensitivas en medidas hechas en raíz dorsal o en nervio mixto presentan una recuperación, al igual que las fibras motoras del 95% en 0,5 mseg., cuando la medida se efectúa con el ganglio

raquídeo entre los puntos de estímulo y registro, el periodo refractario aumenta a 4 mseg. (vonBRÜKE y cols.-1941) lo que se interpreta como un fenómeno debido a la bifurcación en T de la fibra (DUN-1955). Por todo ello parece claro en principio la existencia de un punto débil, dentro del ganglio en la conducción de impulsos.

5.C. Conducción centrípeta y conducción centrífuga

El achacar a la bifurcación en T la causa de origen del retardo y del aumento del periodo refractario en los ganglios raquídeos era debido a la opinión de que el potencial de acción se afectaba al pasar de una fibra de mayor calibre (la rama periférica) a una de menor diámetro (la rama central) (GASER-1955, DUN-1955). Evidentemente si esto correspondía a la realidad, debería haber una gran diferencia entre la conducción normal, ortodrómica o centrípeta (de rama gruesa a rama fina) y la conducción antidrómica o centrífuga (de rama fina a rama gruesa). El estudio de estas diferencias fue llevado a cabo por ITO y SAIGA (1959) en los ganglios del sapo. Ya se ha señalado antes que cuando se intenta bloquear un potencial de acción afere^{nte} ortodrómico por hiperpolarización activa del soma es necesario aumentar el potencial de membrana de la célula mas de 100 mV. por debajo de su valor normal. Sin embargo la hiperpolarización para bloquear un spike antidrómico es mucho menor, del orden de 30 a 50 mV. por lo que ya en principio se señala que el factor de seguridad en la conducción rama fina-rama gruesa es mucho menor que a la inversa (ITO y SAIGA-1959). Cuando se bloquea uno de estos spikes antidrómicos aparece un breve prepotencial, menor de 1 mV., llamado onda pre-M y que se interpreta como la depolarización del primer nodo de Ranvier anterior a la bifurcación, registrado electrotónicamente al estar bloqueado el nodo triple de la bifurcación en T. Más aún, el periodo refrac-

tario de esta zona para estímulos ortodróxicos es, como ya se ha mencionado, de unos 4 mseg. (vonBRÜKE y cols.-1941, DUN-1955) mientras que para estímulos antidróxicos aumenta hasta 8 mseg. (ITO y SAIGA-1959) y es todavía mayor si se depolariza ligeramente el soma a través del microelectrodo. La administración de un bloqueante de la conducción de impulsos tal como el uretano bloquea totalmente el paso por la bifurcación de los impulsos antidróxicos a concentraciones del 1 %, cantidad insuficiente para bloquear el paso de los spikes ortodróxicos que no desaparecen hasta subir la concentración de uretano al 2 ó 3 % (ITO y SAIGA-1959). Todo ello corrobora la hipótesis de que el punto clave en la conducción ganglionar es precisamente la bifurcación en T y más aún, el hecho de que de esta bifurcación nazcan una rama centrípeta más fina y otra colateral (el segmento inicial) de tipo amielínico. Queda pues claro, con los experimentos de activación ortodróxica y antidróxica de la bifurcación que el ganglio raquídeo posee en este punto un lugar que representa un más bajo factor de seguridad en la conducción de impulsos.

6. CONVERGENCIA FUNCIONAL SOBRE EL GANGLIO RAQUIDEO

Mientras que existe una profusa y en ocasiones contradictoria literatura sobre los aspectos morfológicos de la convergencia sobre el ganglio raquídeo (células especiales, arborizaciones pericelulares, interconexiones, fibras de procedencia central que terminan en el ganglio, etc.) no se ha podido detectar en esta revisión bibliográfica ni un solo estudio funcional

planteado sobre la base de la comprobación con métodos electrofisiológicos de la veracidad de dichas convergencia. Los fisiólogos han aceptado en general las críticas que en su día se hicieron a las observaciones morfológicas y consideran, como punto de partida, a las neuronas ganglionares desprovistas de toda conexión intraganglionar con otras células o fibras, haciéndolo así constar en los estudios electrofisiológicos que anteriormente se han comentado (SVAETICHIN-1951, ITO-1957, 1959, ITO y SAIGA-1959, SATO y AUSTIN-1961). Sin embargo como uno de los objetivos del presente trabajo es precisamente el análisis funcional de esta posible convergencia, se recogen a continuación todos aquellos datos publicados que en una u otra medida pudieran ser interpretados en base a la existencia de alguna conexión entre células ganglionares.

6.A. Datos electrofisiológicos

Una de las primeras observaciones en relación con posibles modificaciones del patrón aferente de impulsos a su paso por el ganglio raquídeo es la descripción por KAYSER (1939) de una sincronización de los impulsos originados por el estímulo de los propioceptores musculares debida al ganglio sensitivo. Según KAYSER (1939) los impulsos producidos por el estiramiento de un músculo discurren de modo asincrónico por el nervio periférico pero al registrarlos en raíz dorsal se observan spikes más grandes y más espaciados lo que se interpreta como una sincronización de la descarga aferente debida al ganglio. El propio KAYSER (1939) insiste en que esa sincronización no se debe a sinapsis modificadoras sobre la célula ganglionar sino a una especie de interacción global en el ganglio que hace descargar simultáneamente a todas las neuronas. Este fenómeno fué fuertemente criticado poco tiempo después por vonBRUKE y EARLY (1941) quienes repitieron -

cuidadosamente los experimentos de Kayser y llegaron a la conclusión de que no se podía hablar de sincronización alguna dentro del ganglio. El mayor tamaño de los potenciales registrados en raiz dorsal se debía a que Kayser registraba en monopolar en la raiz y en bipolar en el nervio por lo que cuando se efectúan registros monopolares en ambas localizaciones los potenciales - tienen todos el mismo tamaño (vonBRÜKE y EARLY-1941). Más aún, el menor número de potenciales de origen propioceptivo en raiz dorsal es debido simplemente a que las fibras aferentes musculares que van por el nervio periférico se distribuyen en tres o cuatro raíces dorsales por lo que el número de fibras propioceptivas en raiz es menor que en el nervio. Con estos dos argumentos se descartó de modo completo el pretendido efecto sincronizador del ganglio.

Por otra parte SATO y AUSTIN (1961) describen fenómenos de depresión post-excitación y de excitación post-depresión en el ganglio raquídeo al estimular periféricamente distintas localizaciones cutáneas pero basta observar someramente sus registros presentados para pensar que el efecto descrito es una situación debida puramente al receptor estimulado en donde se - originan estas depresiones y excitaciones ante distintos modos de estímulo y que por tanto estos resultados son simplemente causados periféricamente.

También TAGINI y CAMINO (1973) discuten la posibilidad de que la producción autógena de pares de impulsos por parte de la célula ganglionar sea debida a contactos sinápticos exógenos sobre la neurona pero descartan esta eventualidad ante el bajo porcentaje, según ellos, de contactos sinápticos descritos sobre la célula del ganglio.

Parecen añadirse a esta linea general de opinión sobre la ausencia de convergencia central en las neuronas aferentes - primarias algunas observaciones llevadas a cabo en especies ani

males cuyas células sensoriales de primer orden están situadas dentro del sistema nervioso central.

ROVAINEN (1967) en un estudio con microelectrodos de las células sensoriales intramedulares de la lámprea afirma que no se han podido detectar potenciales sinápticos convencionales en estas neuronas aunque describe de pasada la presencia de pequeñas y rápidas depolarizaciones e hiperpolarizaciones de significado dudoso.

Los únicos datos de importancia en este campo se deben a la reciente observación de acoplamientos eléctricos entre neuronas ganglionares en distintas localizaciones y especies animales. ALNAES (1973) describe en las neuronas de los ganglios raquídeos de la anguila, de características morfológicas similares a las de los vertebrados superiores, la existencia de acoplamientos eléctricos evidenciados por la producción de depolarizaciones en una célula ganglionar al activar las vecinas. También son de destacar los estudios llevados a cabo en el núcleo mesencefálico del trigemino en algunos mamíferos. Dicho núcleo está formado por neuronas aferentes primarias, las únicas neuronas sensitivas que en los vertebrados superiores se disponen dentro del sistema nervioso central. Sus características morfológicas son idénticas a las de las neuronas de los ganglios sensitivos (WEINBERG-1928), con un soma esférico, segmento inicial, bifurcación en T y producción de dos ramas. Las ramas periféricas salen del bulbo unidas al fascículo motor del trigemino y contactan con los propioceptores de los músculos masticadores así como con diversos receptores cutáneos de las mucosas gingival y periodontal (CORBIN y HARRISON-1940, JERGE-1963a, GABRAWI y TARKHAN-1967), mientras que las ramas centrales contactan dentro del bulbo con las motoneuronas del núcleo masticatorio del trigemino, bien monosinápticamente (SZENTAGOTHAÍ-1948) o bien a través de interneuronas (JERGE-1963b) conformando los arcos reflejos de la masticación. Morfológicamente se han descrito en estas neuronas

"ganglionares" la presencia de contactos estrechos de membrana e incluso terminaciones sinápticas con vesículas (HINRICHSSEN y LARRAMENDI-1968, BRIGHTMAN y REESE-1969). Los contactos de membrana se establecen entre una neurona y sus vecinas mientras - que no se han podido identificar las neuronas de origen de las terminaciones exógenas. Pues bien, cuando se activan por estímulo periférico estas neuronas primarias mesencefálicas en la rata, aparece una depolarización de corta latencia (0,18 mseg.), que tiene características de todo o nada y que no se modifica ante hiperpolarizaciones de la neurona por inyección de corriente a través del microelectrodo (BAKER y LLINAS-1971) lo cual ha sido interpretado como pruebas de la existencia de acoplamientos eléctricos en dichas neuronas para la activación sincrónica de las mismas (BAKER y LLINAS-1971). Son éstos los únicos datos consistentes que se poseen acerca de la presencia en mamíferos de algún tipo de interacción entre neuronas sensitivas aferentes primarias.

Finalmente se puede señalar la descripción de receptores al ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la membrana de las células ganglionares de los ganglios sensitivos craneales (De GROAT-1972a) y de los ganglios raquídeos (De GROAT-1972b) evidenciados por la depolarización que presentan las neuronas ganglionares ante la administración de GABA y el comportamiento farmacológico de las mismas (falta de respuesta a otras sustancias, inhibición de la acción del GABA al administrar picrotoxina y bicuculina, curva dosis-efecto con el GABA etc.). La existencia de receptores a un transmisor sináptico como el GABA en el soma de las neuronas ganglionares cuando en principio solo sus terminaciones intramedulares son sensibles al mismo (LEVY y cols.-1971) es un hecho de difícil interpretación aunque una situación similar existe en algunas neuronas de invertebrados (TAUC-1967).

6.B. Hipótesis metabólica

En los últimos años se ha venido desarrollando una línea de pensamiento según la cual ciertos terminales adrenérgicos dentro del sistema nervioso central actuarían modificando el metabolismo de algunos aminoácidos de la neurona sobre la que terminan, definiendo un acoplamiento no electrofisiológico sino metabólico entre los terminales provistos de catecolaminas y las neuronas receptoras de los mismos (BERL y FRIGYESI-1969, NICKLAS y cols.-1971, BERL y CLARKE-1972, BERL y NICKLAS-1973). Este grupo de autores han descrito, mediante la técnica de fluorescencia de Falck terminales adrenérgicos en diversas localizaciones del sistema nervioso de las que interesa resaltar los encontrados en ganglio de Gasser (SANTINI-1966) y en ganglios raquídeos de gato (OWMAN y SANTINI-1966). Tanto en un caso como en otro se definen fibras de penetración capsular que contactan con los vasos intraganglionares y en ocasiones rodean los cuerpos de las neuronas proporcionando unas imágenes sugestivas de contactos con el pericarión a través de diversas varicosidades. No citan estos autores relación alguna con cualquiera de las arborizaciones pericelulares descritas morfológicamente por los histólogos clásicos y anteriormente comentadas. El tratamiento con reserpina de los animales produce una disminución significativa de los niveles de ácido glutámico, alanina y glicina de las neuronas del ganglio raquídeo (SANTINI y BERL-1972) que se relaciona con el acoplamiento metabólico mediado por los terminales adrenérgicos en conexión con la síntesis de neurotransmisores por parte de la neurona ganglionar. Quede simplemente señalada esta hipótesis, absolutamente nueva dentro de una concepción trófica de los terminales adrenérgicos, ya que en el momento actual ni se han confirmado ni se han desmentido por otros grupos de investigadores los resultados antes citados.

Capítulo IV. RESUMEN GENERAL: ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO
SOBRE LOS GANGLIOS RAQUÍDEOS

Se pueden resumir todos los datos y observaciones presentados en esta revisión en una serie de principios básicos - generales que expresan en el momento actual el estado del conocimiento morfológico y funcional de los ganglios raquídeos.

1. Los ganglios raquídeos y por extensión los ganglios sensitivos craneales, representan en los vertebrados superiores el depósito de los somas neuronales de las fibras sensoriales - aferentes primarias.
2. Dichas fibras aferentes se originan en los receptores periféricos cutáneos, musculares y viscerales y, teniendo su soma en el ganglio sensitivo, ingresan en la médula espinal fundamentalmente por las raíces posteriores de la misma.
3. El tipo celular principal y predominante en los ganglios raquídeos es el llamado prototipo sensitivo o neurona pseudomonopolar constituido por un soma esférico o piriforme sin dendritas, del que nace un segmento inicial axónico el cual en el interior del ganglio se bifurca en T produciendo dos ramas: la periférica o aferente y la central o eferente.
4. Existen dos grupos principales de neuronas ganglionares clasificadas en razón a su tamaño. Las neuronas grandes y medianas que son los cuerpos celulares de las fibras aferentes - mielínicas y las neuronas pequeñas que lo son de las fibras amielínicas.
5. El segmento inicial, en su nacimiento del soma describe algunas revueltas originando una peculiar disposición estructural denominada "glomérulo inicial".

6. Las ramas producidas por la división en T de la neurona ganglionar son de diferente tamaño, siendo generalmente más - gruesa la periférica.
7. Cada neurona ganglionar está envuelta en una estrecha y cerrada cápsula de células aparentemente gliales denominadas - células satélites.
8. En el ganglio raquídeo pueden encontrarse, en escaso número y con carácter atípico, otros tipos neuronales generalmente considerados como formas degenerativas.
9. Aparentemente el soma celular está libre de contactos sinápticos exógenos aunque existen datos morfológicos a favor de la presencia de terminaciones eferentes sobre las neuronas ganglionares.
10. Las neuronas se disponen en los ganglios sensitivos siguiendo una organización somatotópica.
11. La membrana del soma neuronal posee características diferentes de la del del segmento inicial y este a su vez presenta diferencias con la fibra aferente.
12. El soma neuronal es menos excitable que la fibra aferente lo que condiciona fenómenos de retardos, bloqueos y producción de pares de impulsos en los potenciales de acción al invadir el soma neuronal.
13. El soma no participa de modo directo en la conducción de impulsos a través del ganglio raquídeo pero dadas sus especiales características electrofisiológicas puede en cierto modo modificar el patrón aferente de impulsos.
14. Los potenciales de acción al atravesar la bifurcación en T

de la célula sufren un retardo estimado entre 0,07 y 0,25 mseg.

15. No existe ningún dato funcional que permita asegurar de modo generalizado la existencia de convergencia o interacción de estructuras en los ganglios sensitivos.

SECCION
TERCERA

MATERIAL
Y
METODOS

Capítulo I. ANIMALES

Se han utilizado en el presente trabajo un total de 49 gatos, de los cuales 14 se emplearon para controles histológicos y 35 en experimentos electrofisiológicos. La descripción detallada de los métodos seguidos con los animales utilizados para histología se hará en el apartado correspondiente a Métodos Histológicos. Los gatos empleados en experimentos - electrofisiológicos eran todos adultos, 14 machos y 21 hembras, con un peso que oscilaba entre 1.200 y 3.000 grs. Dichos animales eran utilizados en experimentos agudos con una duración total del experimento entre 5 y 11 horas.

Capítulo II. PREPARACION QUIRURGICA

1. ANESTESIA

Todos los animales fueron anestesiados mediante la administración por vía intraperitoneal de una mezcla de α -D (+)-glucocloralosa ($C_8H_{11}Cl_3O_6$) y uretano ($C_3H_7NO_2$) ambos productos de la casa Merck. La mezcla se preparaba el mismo día del experimento añadiendo por partes iguales una solución de cloralosa en solución salina (ClNa al 0,9 %) a concentración de 10 mg/cc y una solución de uretano, también en solución salina a concentración de 250 mg/cc. De esta mezcla se inyectaban inicialmente 6 cc por kg. de peso lo que representaba una dosis de 30 mg de cloralosa y 750 mg. de uretano por Kg. de peso del animal. Con esta dosis el gato permanecía profundamente anestesiado mientras duraba la preparación quirúrgica. Al comenzar el registro de datos se administraba por vía intravenosa triyodoetilato de tri-(dietilamino-2'etoxi)-1-2-3-benceno (Flaxedil. Rhodia Ibérica) a razón de 2 mg por kg de peso con lo que se conseguía la inmovilización total del animal por un periodo de una y media a dos horas. Asimismo se le administraba una dosis adicional de mezcla anestésica. Una vez anestesiado el gato era fijado mediante cuerdas en decubito supino a una mesa tipo Palmer para su preparación quirúrgica.

2. RUTINAS PARA EL CONTROL FISIOLÓGICO DEL ANIMAL

2.A. Canulación Traqueal

La tráquea se canulaba mediante una incisión longitudinal en la piel de la porción anterior del cuello, disección roma de las capas musculares e inserción en la tráquea de una cánula metálica con apertura regulable. Una vez colocada la cánula se cosía la piel y el animal permanecía respirando espontáneamente hasta su traslado a la cámara de Faraday en donde al administrarse Flaxedil se le mantenía con respiración artificial forzada mediante una bomba de respiración regulable.

2.B. Canulación de la vena femoral

La vena femoral, generalmente de la pata izquierda se canulaba en dirección cefálica con un cateter de polietileno relleno de Heparina (Leo) al 1 % y terminado en un racord con tapón. La piel se cosía una vez canulada la vena. A través de la cánula se le administraba al animal Flaxedil, mezcla anestésica y solución salina.

2.C. Canulación de la arteria femoral

En ocasiones también se canulaba la arteria femoral con otro cateter heparinizado de polietileno terminado en una

llave de tres pasos conectable al transductor utilizado para monitorizar la presión arterial del gato.

3. DISECCION E IDENTIFICACION DE NERVIOS PERIFERICOS

3.A. Nervio sural.

Mediante una pequeña incisión en la piel que recubre la parte posteroexterna del tercio inferior del músculo gastrocnemio se identifica fácilmente el nervio sural (n.suralis) colocado sobre la superficie del músculo gastronemio y acompañado por la arteria y vena surales. El nervio era liberado de sus adherencias conjuntivas y se pasaba un hilo negro en su contorno para su identificación. Estas últimas operaciones se efectuaban con la ayuda de unas gafas Zeiss-Jena de aumento (x4).

3.B. Nervio peroneo superficial

El nervio peroneo superficial (n. peroneus superficialis) se abordaba prolongando en sentido caudal uno o dos centímetros la incisión cutánea realizada para la identifica-

ción del nervio sural. Se incindía la fascia de los músculos y separando con disección roma los músculos extensor largo de los dedos (extensor digitorum longus) y peroneo largo (peroneus longus) aparecía el nervio peroneo superficial entre ambos músculos. El nervio se liberaba de adherencias y se identificaba pasándole un hilo negro.

3.C. Nervio ciático

El nervio ciático (n. ischiadicus) se disecaba e identificaba a través de una incisión cutánea practicada longitudinalmente en el centro de la cara externa del muslo. A continuación se cortaba el músculo biceps femoral (biceps femoris) siguiendo el mismo sentido de orientación de sus fibras y a través del ojal practicado se alcanzaba fácilmente el tronco común del ciático que se liberaba de grasa y adherencias y se identificaba pasándole un cabo de hilo negro.

4. LAMINECTOMIA LUMBAR

Para la exposición de médula espinal lumbosacra con sus raíces y ganglios raquídeos se practicaba una laminectomía completa de las vértebras L-4 a L-7 siguiendo la técnica descrita en el gato por SHERRINGTON (1919). Con el animal en decubito prono y las patas traseras simétricamente separadas se co

locaba una botella de plástico flexible bajo su pelvis para - facilitar el retorno venoso y favorecer la respiración. Se - practicaba una amplia incisión cutánea longitudinal siguiendo las apófisis espinosas desde la vértebra L-3 al sacro y se se paraban los colgajos cutáneos. A punta de bisturí se incindía la fascia lumbosacra en su línea media siguiendo el contorno de apófisis espinosas y cuerpos vertebrales y posteriormente con rápidos movimientos se raspaba toda la masa muscular que recubre los canales vertebrales hasta obtener la superficie - dorsal de las vértebras libre de músculo. En este momento se introducían en las masas musculares recién liberadas unos se paradores que traccionaban lateralmente de los músculos ofre ciendo una cavidad en cuyo fondo quedaba la columna vertebral. Con la ayuda de dos gubias de punta fina se rompían las cari llas articulares de la unión de las vértebras L-3 y L-4 y trac cionando de las apófisis espinosas de las citadas vértebras en sentido opuesto se descubría el ligamento amarillo que se cor taba. A través de este agujero practicado, se seccionaban con gubia ambas láminas de la vértebra L-4 quedando al descubierto la duramadre medular y los ganglios raquídeos. De igual forma se procedía con las demás vértebras hasta obtener una visión completa de la médula desde los segmentos espinales L-4 hasta el S-1 así como de la cola de caballo. Al practicar la laminec tomía se produce una hemorragia venosa debido a la rotura de los senos venosos posteriores pero gracias a la posición de la pelvis más alta que la cabeza y el torax debido a la botella colocada bajo la cintura pélvica del animal, se obviaba en par te la pérdida sanguínea. Finalmente se limpiaban cuidadosamen te de restos óseos y musculares los bordes de la laminectomía consiguiéndose una preparación accesible y fácilmente manipu lable.

Capítulo III. METODOS DE REGISTRO Y ESTIMULACION

1. METODOS DE REGISTRO

1.A. Fijación del animal

Una vez terminada la preparación quirúrgica del gato, era trasladado a una cámara de Faraday y colocado en decubito prono sobre una placa metálica gruesa. En este momento se le fijaba a un dispositivo estereotáxico (L.P.C.-París) clavado en la mesa que sostiene la cámara de Faraday. La sujeción se garantizaba por la pieza de presa cefálica y por unas pinzas especiales sujetas a las barras del estereotáxico que presionaban sobre los cuerpos vertebrales en donde se había practicado la laminectomía. La preparación quedaba de este modo firmemente sujeta por la cabeza y por la columna vertebral y la médula espinal era accesible en el fondo de un pozo natural - constituido por los colgajos musculares y cutáneos de la herida producida por la laminectomía. En esta posición se inyectaba el Flaxedil y se comenzaba la respiración artificial del gato.

1.B. Registro de actividad eléctrica en raíz dorsal

Fijado e inmovilizado el animal, se procedía a la - apertura de la duramadre espinal y a la aspiración del líquido cefaloraquídeo. A partir de este momento de apertura de - las meninges medulares todo el pozo quirúrgico era cubierto - con parafina líquida (Ventricol-J. Martín S.A.F.) a 38 grados centígrados. La actividad eléctrica de las fibras aferentes ra- diculares se recogía mediante un par de electrodos de acero - inoxidable en los que se depositaba una raicilla cortada cen- tralmente y bajo lupa (Zeiss Opton) a 25 aumentos y con la ayu- da de finas agujas de entomología y pinzas de relojero se iban separando fascículos de fibras hasta obtener el registro de una sola fibra activa. Las señales recogidas por los electrodos e- ran amplificadas diferencialmente (Tektronix-122) y visualiza- das en un osciloscopio simple (Tektronix-502) y en ocasiones pasadas a otro osciloscopio provisto de pantalla con persisten- cia (Tektronix-5103N-D13. Del osciloscopio las señales eran re- gistradas en una grabadora magnética de siete pistas (Sanborn- 3907BX). La limitación de paso de banda en el amplificador di- ferencial se ajustaba entre 8 y 1000 Hz, compatible con la ban- da registrable en la grabadora y con la frecuencia dominante de las señales obtenidas. La grabación era monitorizada en el mismo osciloscopio o en otro de seis canales (Tektronix-565).

1.C. Registro de actividad eléctrica en nervio ciático

En algunos experimentos se registró actividad eléctri- ca en pequeños fascículos separados del nervio ciático. El ani- mal era colocado en decubito lateral derecho y la pata trasera izquierda fijada en posición paralela al tablero metálico con la cara externa hacia arriba. Se rellenaba de parafina líquida a 38 grados centígrados el pozo muscular realizado en el muslo

y se registraba mediante electrodos de acero inoxidable la actividad de pequeños fascículos del ciático disecados bajo lupa con finas agujas. El sistema de amplificación, visualización y grabación era similar al descrito anteriormente.

1.D. Monitorización del animal

Se monitorizaron en algunos gatos las siguientes características fisiológicas:

a. Presión arterial: a través de la cánula arterial conectada a un transductor de presión (Sanborn-268B), preamplificador (Sanborn-350-1100C) y visualización en inscriptor de plumilla (Sanborn-7714-04A). Los valores de presión arterial obtenidos en experimentos standard se encontraban por encima de 80 mm de Hg. de presión media.

b. Electrocardiograma: en derivación clásica I, mediante un preamplificador (Sanborn-350-2700C) y visualización en el inscriptor de plumilla. Se mantenía una frecuencia cardiaca estable de unos 100 a 120 latidos por minuto.

c. Temperatura: En animal se encontraba en un ambiente cálido gracias a una lámpara de rayos infrarrojos suspendida en el techo de la cámara de Faraday. Se monitorizaba la temperatura rectal o bien la temperatura del baño de parafina que recubría la médula espinal mediante un transductor térmico (Sanborn-760-53), preamplificador (Sanborn-350-1100C) y visualización en el inscriptor de plumilla. Ambos niveles térmicos se mantenían en 37 ± 1 grados centigrados.

2. MÉTODOS DE ESTIMULACION.

2.A. Estímulo natural

En ocasiones la evocación de respuestas sensoriales aferentes se realizaba por estímulo natural cutáneo o muscular o simplemente por la presentación de una descarga regular espontánea de origen generalmente propioceptivo. El estímulo natural consistía en presiones, rascados, estiramientos o pequeños golpes aplicados manualmente al dermatoma o a los músculos en donde se originaba la descarga. El principio y el final de la estimulación manual se señalaba mediante la grabación simultánea a los potenciales registrados de un pulso eléctrico de 4 voltios en otro canal de la grabadora magnética, generado por un contacto de pulsador sobre una pila de corriente continua.

2.B. Estímulo eléctrico

La estimulación artificial se efectuó mediante pulsos rectangulares generados por un estimulador multipotencial de diseño original del Departamento. El estimulador posee dos salidas independientes de pulsos, controles de frecuencia base, amplitud y duración de los pulsos así como numerosas posibilidades de generaciones de trenes y sincronizaciones externas con otras fuentes de señales. Los pulsos suministrados para estímulo eran siempre grabados en otro canal de la grabadora magnética. La estimulación se verificaba a través de unidades de aislamiento de estímulo de las que se emplearon dos de diseño original del Departamento y una tercera de Bioelectric Instruments (Isolator-ISA). Cuando se estimularon troncos nerviosos o raí-

ces dorsales los electrodos de estímulo eran de acero inoxidable, similares a los de registro y en los casos de estímulo intramedular se fabricaron unos electrodos concéntricos y aislados introducidos dentro de una aguja de punción lumbar del número 22, presentando un extremo activo final menor de 0,5 mm.

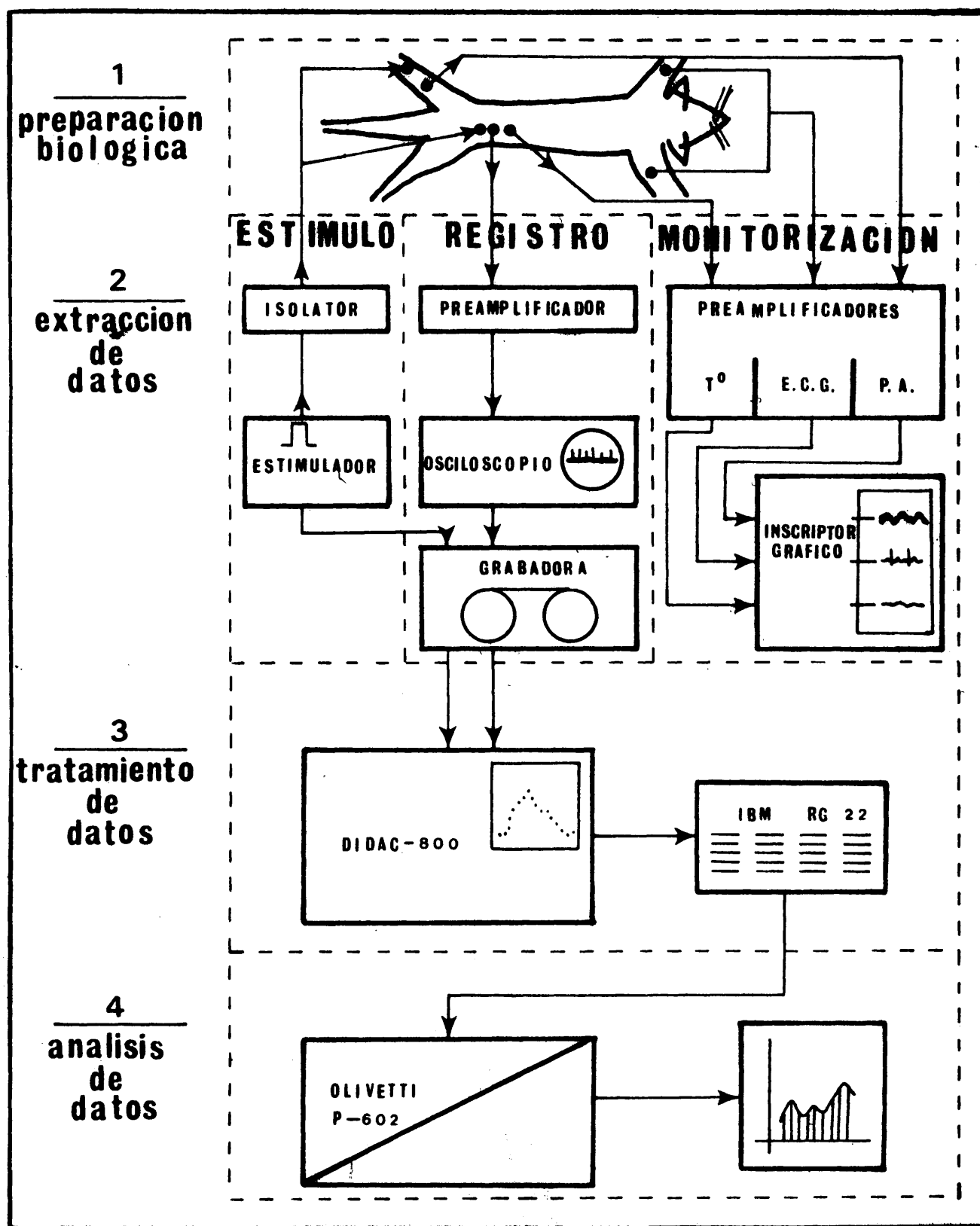


Fig. 5. Dispositivo experimental. Descripción detallada en el texto.

Capítulo IV. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

1. TIPOS DE TRATAMIENTO

Todos los datos extraídos durante cada experimento eran almacenados en la grabadora magnética. De aquí, en una fase posterior eran obtenidos para un inicial tratamiento antes de su análisis. En primer lugar, las señales eléctricas registradas en raíz dorsal o en nervio ciático eran visualizadas en el osciloscopio de pantalla con persistencia o en un osciloscopio simple y algunos de estos registros fotografiados en película Polaroid con una cámara de osciloscopio Hewlett-Packard/196 B, o en película de 35 mm. con una cámara convencional. Asimismo cuando se deseaba obtener secuencias largas de registro, éste era visualizado en un osciloscopio Cossor/1049 y fotografiado en película continua con cámara Cossor/1428.

Por otra parte, aquellos registros de actividad nerviosa consistentes en trenes de potenciales de acción obtenidos de una sola fibra, eran tratados mediante un sistema de medida y numerización de datos con programas prefijados intercambiables marca Intertechnique, tipo DIDAC-800. El sistema, en una primera fase transformaba los potenciales de acción en pulsos rectangulares standard de +20 voltios y 50 μ seg (TTL) mediante un discriminador de umbral. Transformado el tren de potenciales en un tren de pulsos standard del mismo curso temporal, se procedía a su tratamiento el cual se verificaba según necesidades e interés.

con distintos programas descritos en el apartado siguiente. - Una vez realizado el proceso los resultados quedaban visualizados en la pantalla del sistema DIDAC-800 y escritos en forma numérica en papel mediante una impresora IBM/RG-221.

2. FORMAS DE PRESENTACION DE DATOS

2.A. Histograma de intervalos entre potenciales

(Programa F57B/F102A). A partir del instante de comienzo del tratamiento, cada pulso del tren standard servía a la vez de iniciación de la medida del intervalo de tiempo con el pulso siguiente y de parada de la medida del intervalo precedente. El resultado de la medición de cada intervalo marca una unidad en el canal de memoria correspondiente a ese intervalo. Previamente se había fijado el número total de intervalos a medir y la anchura en tiempo de cada canal de memoria. El resultado de este tratamiento era un histograma en el que en abscisas se determinaba la duración de intervalos y en ordenadas el número de intervalos habidos de esa duración. (Fig. 6-b).

2.B. Histograma acumulado de intervalos entre potenciales

Una vez obtenido el histograma anteriormente descrito, era posible, presionando una tecla de sumación de canales de memoria, obtener otro histograma en el que el valor de cada ordenada correspondía a la suma de ese canal con el valor existente en el anterior. Al efectuarse esta operación secuencialmente, se obtenía un histograma integral en el que el valor de la ordenada del último canal era igual al número total de intervalos medidos. (Fig. 6-c).

2.C. Secuencia de intervalos entre potenciales

(Programa F56B/F102A). El fundamento de este proceso es idéntico al del histograma de intervalos con la diferencia de que el valor de cada intervalo se almacena secuencialmente en canales sucesivos de memoria. El resultado es un histograma secuencial en el que las abscisas son los subíndices sucesivos de los intervalos y las ordenadas el valor de la duración de cada intervalo. Dadas las características técnicas del sistema el número máximo de intervalos que era posible medir con este programa era de 800. (Fig. 6-d).

2.D. Frecuencia media

(Programa F58B/F102A). Seleccionado un tiempo (Δt), el sistema cuenta durante ese tiempo el número de pulsos existentes en el tren suministrado y el valor lo almacena secuencialmente en los canales de memoria, cambiando de canal cada Δt . Si, por ejemplo, el Δt seleccionado fuera un segundo, se obtendría automáticamente la frecuencia media de impulsos en el valor de cada ordenada, ya que estaría expresada en número

de potenciales por segundo. (Fig. 6-e).

2.E. Histograma post-estímulo

(Programa F64B/F102A). Este tipo de tratamiento efectúa una correlación cruzada entre la serie temporal de estimulación y la serie temporal de los potenciales de acción. Cada estímulo da comienzo al ciclo de proceso midiéndose los intervalos de tiempo entre el estímulo y cada uno de los potenciales que aparecen hasta la presentación de un nuevo estímulo, - momento que señala el inicio del reciclaje. Los valores de esas medidas de intervalos marcan una cuenta en el canal de memoria correspondiente al valor. El ciclo se repite N veces con lo que se consigue un histograma cuyos valores de abscisas son los intervalos entre el estímulo y cada uno de los potenciales y los de ordenadas el número de veces que se ha presentado ese intervalo, añadiendo un nuevo dato (xN) que es el número de ciclos de repetición o lo que es lo mismo, el número de veces que se ha presentado el estímulo. (Fig. 6-f).

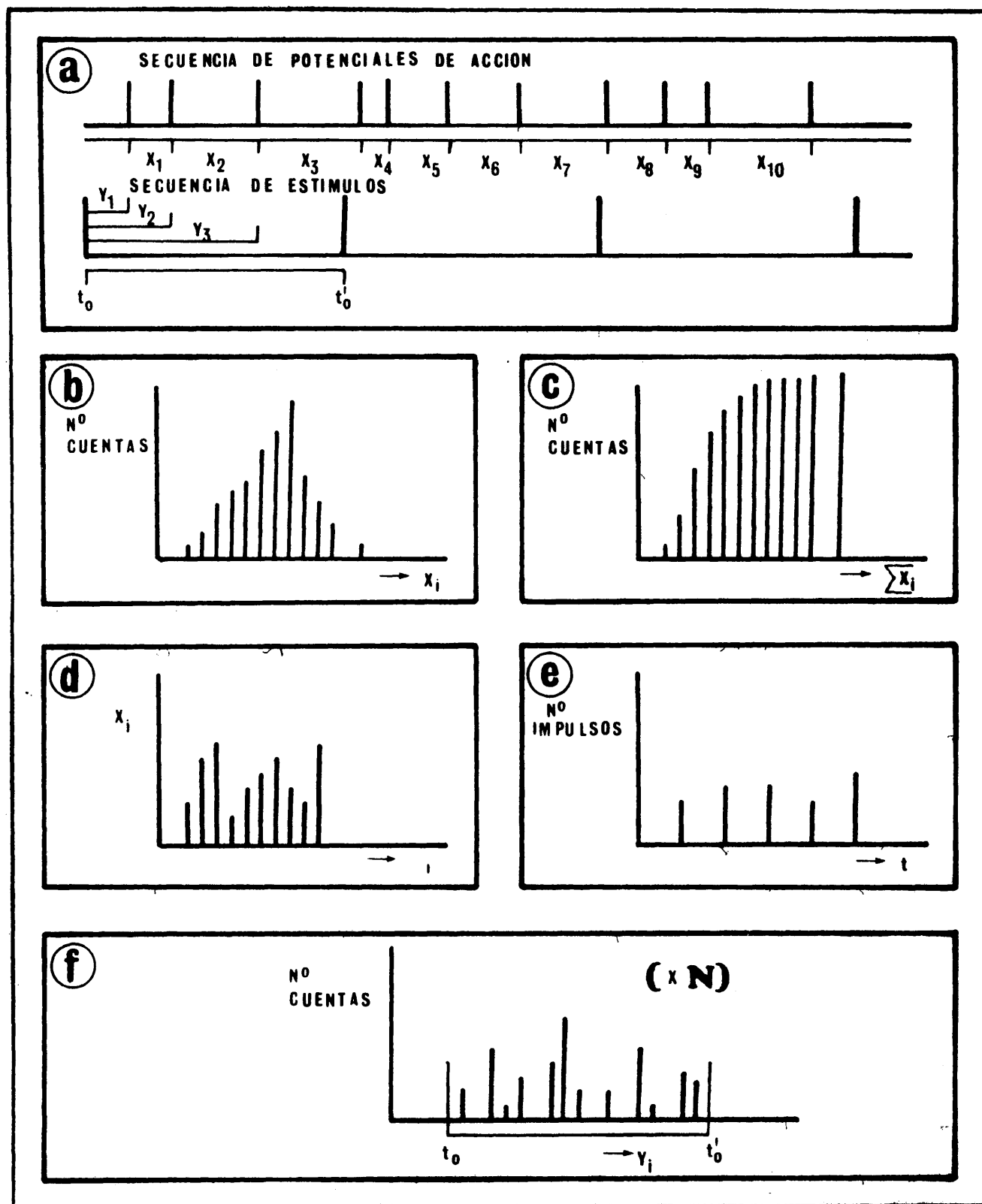


Fig. 6. Métodos de tratamiento de datos.

- Secuencia de señales nerviosas y de estimulación.
- Histograma de intervalos entre potenciales.
- Histograma acumulado de intervalos entre potenciales.
- Secuencia temporal de intervalos entre potenciales.
- Frecuencia media de la descarga de potenciales.
- Histograma post-estímulo.

Capítulo V. ANALISIS MATEMATICO

1. EQUIPO

Los cálculos para los análisis descritos a continuación fueron realizados en su mayor parte con la ayuda de un microcomputador Olivetti/P-602, mediante la realización de los oportunos programas.

2. FUNDAMENTOS TEORICOS DE LOS SISTEMAS DE ANALISIS UTILIZADOS

Se han seguido dos lineas distintas de análisis en atención a los dos tipos diferentes de fenómenos estudiados en el presente trabajo. Por un lado la caracterización de las series de potenciales de acción presentes en una descarga aferente, el estudio de sus estadísticos y su función de densidad de probabilidad en orden a precisar las posibles diferencias que en un patrón de potenciales pudieran introducir las maniobras experimentales. Dentro de esta linea se incluyen los análisis

de las funciones de probabilidad, homogeneidad de varias muestras así como el de los histogramas post-estímulo.

La segunda línea se originó como consecuencia de la obtención de spikes dobles producidos por la célula ganglionar y de bloqueos de más de un potencial de acción debidos al ganglio raquídeo. Se ha tratado de estudiar la posibilidad de que hubiera secuencias regulares o tendencias en la presentación de estos fenómenos mediante los métodos habituales de detección de componentes periódicos y tendencias en series de sucesos - puntuales.

2.A. Estudio de series temporales de potenciales de acción

Dentro de la primera línea de análisis se ha seguido el criterio de que la información en el sistema nervioso está mediada por el patrón de presentaciones temporales de los spikes y no por su forma u otras características electrofisiológicas (PERKEL y cols.-1967a). Consecuentemente en un tren de impulsos los spikes son tratados como sucesos instantáneos e indistinguibles y la información se condensa en los tiempos de presentación de potenciales ($t_0, t_1, t_2, \dots, t_N$). Normalmente se considera que un tren de spikes es un caso particular de un proceso puntual estocástico. El proceso es estocástico en virtud de las variaciones aleatorias de los intervalos y es puntual por la instantaneidad e indistinguibilidad de los spikes individuales (MOORE y cols.-1966). Por ello un tren de impulsos puede ser expresado como: (GERSTEIN y KIANG.-1960).

$$f(t) = \sum_{K=1}^N \delta(t - t_K) \quad (2)$$

en donde $\delta(t)$ es una función delta (Dirac) caracterizada por

adoptar los valores (SPATARU-1970)

$$\left. \begin{aligned} \delta(t) &= 0 & \text{para } t \neq 0 \\ \delta(t) &= \infty & \text{para } t = 0 \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

con lo que:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1 \quad (4)$$

que es el resultado de considerar el tren de impulsos como un tren de funciones $\delta(t)$ de un área igual a la unidad y cada una colocada en un punto que corresponde al tiempo de ocurrencia de un spike original (GERSTEIN y KIANG-1960).

Uno de los primeros análisis que puede efectuarse con un tren de spikes así considerado es el estudio de su función de densidad de probabilidad (f.d.p.) es decir, de la probabilidad de obtención de cada intervalo entre potenciales dentro de serie (fig. 7-b). Dicha f.d.p. para una variable T que sea cero para valores negativos de t es: (COX-1962)

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\text{prob}(t < T \leq t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (5)$$

y su integral:

$$\int_0^{\infty} f(t) dt = 1 \quad (6)$$

con lo que se obtiene la probabilidad de que ocurra un intervalo dado dentro de la serie.

El estimador habitual de la f.d.p. es el histograma de intervalos que puede ser escrito de la forma: (RODIECK y cols.-

1962).

$$I(\tau) = \sum_{K=1}^N \delta(t_K - t_{K-1} - \tau) \quad (7)$$

Los valores continuos de τ se miden como valores discretos τ_j (para $j=1,2,3,\dots$) de modo que todo τ satisfaga:

$$\tau_j \leq \tau < \tau_{j+1} \quad (8)$$

por lo cual:

$$\tau = \tau_{j+1} - \tau_j \quad (9)$$

es decir, que τ define un ancho de casilla que determina la resolución del análisis. En tiempos discretos las áreas de todas las $\delta(t)$ de la ecuación (7) que caigan entre τ_j y τ_{j+1} se suman para constituir la altura de la barra τ_j del histograma de intervalos (RODIECK y cols.-1962).

Sobre la base del histograma de intervalos como estimador de la f.d.p. de la serie se pueden estimar los parametros poblacionales que la definen tales como el intervalo medio:

$$\mu = \frac{t_N - t_0}{N} \quad (10)$$

la frecuencia media de disparo:

$$\rho = \frac{1}{\mu} \quad (11)$$

la varianza:

$$\sigma^2 = \frac{1}{(N-1)} \sum_{K=1}^N (t_K - t_{K-1} - \mu)^2 \quad (12)$$

o el coeficiente de variación,

$$v = \frac{\sigma}{\mu} \quad (13)$$

Con este primer paso (histograma de intervalos y estadísticos) se posee ya una inicial información acerca de las características de la serie de potenciales estudiada. Es necesario hacer constar que para que esta información tenga validez y pueda ser comparable con otras muestras, la actividad observada ha de provenir de un solo elemento activo (en el presente trabajo una sola fibra disparando) y ser estacionaria, es decir, que su f.d.p. y por tanto su estimador el histograma de intervalos sea invariante en el tiempo (MOORE y cols.-1966, COX y LEWIS-1966). Más adelante se describirán las técnicas para comprobar tal estacionaridad así como los tests estadísticos aplicados para verificar la homogeneidad o diferencia de dos muestras de histograma de intervalos.

Otro tipo de estudio de las series temporales de potenciales de acción llevado a cabo en este trabajo es el análisis de las modificaciones que un estímulo eléctrico periódico y mantenido introduce en el patrón de presentaciones temporales del tren de spikes original. Aunque en la literatura aparecen descripciones de sistemas de análisis basados en estudios de latencia entre las presentaciones de estímulo y los primeros potenciales que aparezcan a continuación (revisados en MOORE y cols.-1966) e incluso métodos fundados en tests no paramétricos de comparación de actividad pre y post-estímulo (ENCABO y cols.-1973) tales como el test de Wilcoxon para muestras igualadas (CHOU-1972), el sistema más utilizado y el que se ha empleado en el presente trabajo es el estudio del llamado Histograma Post-Estímulo (HPE).

El HPE es esencialmente una correlación cruzada (cross-correlation) entre el tren de spikes y el tren de estímulos presentados. (Fig. 7.c). El HPE es por tanto un estimador de la -

función: (MOORE y cols.-1966).

$$\hat{\xi}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\text{prob}(t_0 < T < t_0 + \Delta t)}{\Delta t} \quad (14)$$

teniendo en cuenta que cada T está considerado desde los t_0 - que corresponden a los tiempos de presentación de los estímulos.

Para obtener el estimador de esta función (HPE) se consideran por un lado el tren de spikes:

$$f(t) = \sum_{K=1}^N \delta(t - t_K) \quad (15)$$

y por otro el tren de estímulos:

$$g(t) = \sum_{l=1}^N \delta(t - t_l) \quad (16)$$

y se establece la correlación cruzada entre ambas funciones que despejada: (GERSTEIN y KIANG-1960)

$$\Phi_{fg}(\tau) = \sum_{l=1}^N \left[\sum_{K=1}^N \delta(t_K - t_l - \tau) + \sum_{K=1}^N \delta(t_K - t_{l-1} - \tau) \right] \quad (17)$$

$$t_1 < t_K < t_{l+1} \quad t_1 > t_K > t_{l+1}$$

teniendo en cuenta que los valores continuos de τ se miden como valores discretos τ_j para $j=1,2,3,\dots$ según se describió ya en la ecuación (7). Los dos términos de la derecha de la ecuación (17) son histogramas de intervalos. El primer término describe los tiempos de ocurrencia de los spikes de $f(t)$ relativos al último y previo estímulo de $g(t)$. El segundo término añade los tiempos de ocurrencia de $f(t)$ relativos al $l-1, l-2, l-3, \dots$ estímulo de $g(t)$. Por ello, la presencia de un pico en el HPE señala un tiempo preferido de ocurrencia de la serie $f(t)$ en rele

lación al estímulo $g(t)$. Dicho intervalo preferido corresponde al valor en tiempo de la abscisa contando como t_0 el origen del estímulo. Las ordenadas miden el número de spikes que han caído en cada casilla de intervalo. Por el contrario si el estímulo no ha introducido modificaciones en la serie de potenciales el HPE es plano y todos los intervalos presentan la misma probabilidad de ocurrencia por lo que: (MOORE y cols.-1966, PERKEL y cols.-1967a)

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \phi_{fg}(\tau) = \frac{1}{\mu} \quad (18)$$

es decir, tiende a la frecuencia media de disparo de la serie de potenciales estudiada.

2.B. Estudio de tendencias en la presentación de sucesos.

La segunda línea de análisis tenía como objeto detectar algún tipo de tendencia o regularidad en la presentación de unos sucesos (potenciales dobles y bloqueos largos) que pueden ser considerados como puntuales en atención al criterio de presentación o no del fenómeno y por consiguiente ser tratados como serie temporal, valorando únicamente sus tiempos de ocurrencia dentro de una serie regular y estacionaria de potenciales de acción normales, considerando cada suceso como instantáneo e indistinguible de los demás.

Partiendo pues de la serie temporal de presentación de estos sucesos se utilizaron tres sistemas de estudio de tendencias en la misma: la densidad de probabilidad de intervalos adyacentes, el correlograma serial y la función de autocorrelación.

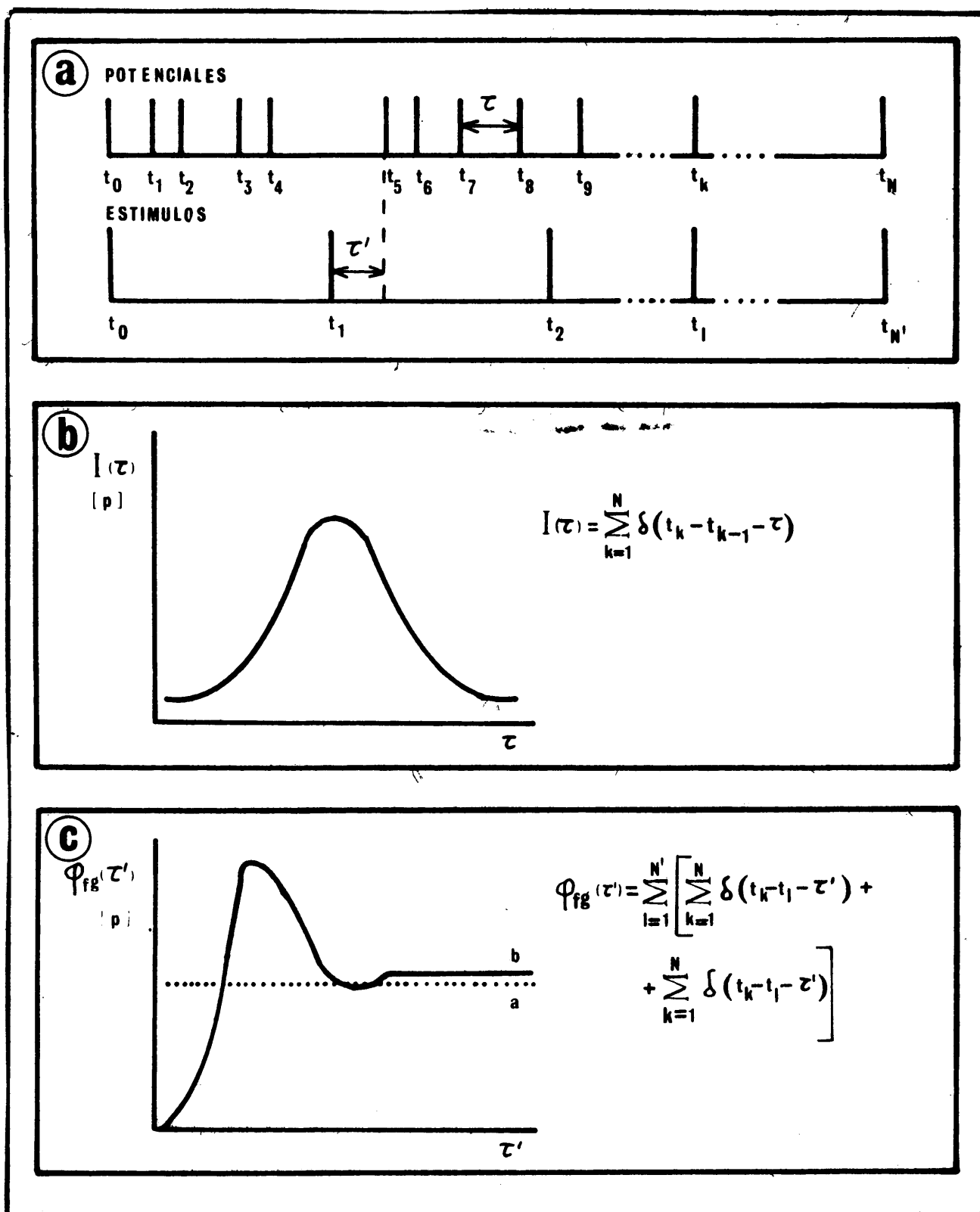


Fig. 7: Tipos de análisis de las descargas de potenciales.
 a. Secuencia de señales nerviosas y secuencia de estimulación.
 b. Función de densidad de probabilidad de intervalos entre potenciales y fórmula de su estimador.
 c. Correlación cruzada entre estímulo y respuesta nerviosa y fórmula de su estimador.

La densidad de probabilidad de intervalos adyacentes se estudia a través de su estimador el histograma de intervalos adyacentes (RODIECK y cols.-1962) el cual se expresa como:

$$I(\tau_1, \tau_2) = \sum_{K=2}^N \delta(t_{K-1} - t_{K-2} - \tau_1) \delta(t_K - t_{K-1} - \tau_2) \quad (19)$$

en donde $I(\tau_1, \tau_2)$ representa la probabilidad de encontrar un intervalo τ_1 seguido por un intervalo τ_2 . Si la serie temporal está distribuida sin ningún tipo de dependencia entre intervalos adyacentes la probabilidad para cualquier (τ_1, τ_2) es la misma. En la práctica los datos se disponen en unas coordenadas en las que en abscisas se representa τ_1 y en ordenadas τ_2 siendo cada punto del diagrama la representación de un par de intervalos adyacentes (Fig.8.b'). Otra forma de representación es la matriz equivalente usada por SMITH y SMITH (1965). Más adelante se discutirán los sistemas de análisis e interpretación de este histograma.

El correlograma serial es la distribución de los coeficientes de correlación serial de los intervalos estudiados. (Fig.8.c'). Dichos coeficientes se definen como: (COX y LEWIS-1966)

$$\rho_j = \frac{c_j}{\sigma^2} \quad (20)$$

en donde c_j es la covarianza de los intervalos de orden j según la expresión: (PERKEL y cols.-1967a).

$$c_j = E [(\tau_i - \mu)(\tau_{i+j} - \mu)] \quad (21)$$

para $j = (\dots, -1, 0, +1, \dots)$

y σ^2 la varianza de los intervalos de toda la serie. El coeficiente de correlación serial de orden uno proporciona un escalar del

histograma de intervalos adyacentes mientras que los coeficientes de orden superior son expresión de correlaciones entre intervalos no adyacentes. Si la serie temporal no presenta tendencias los valores de los coeficientes de todos los órdenes están próximos a cero, mientras que coeficientes próximos a ± 1 indican fuerte correlación en ese orden de intervalos. El correlograma serial proporciona pues información acerca de como es la estructura interna de la serie.

La función de autocorrelación especifica la probabilidad de encontrar un intervalo dado entre un suceso y cada uno de los sucesos siguientes introduciendo pues intervalos entre sucesos no adyacentes (Fig. 8-d'). Esta función puede escribirse: (PERKEL y cols.-1967a).

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{prob} \left(\begin{array}{l} \text{encontrar un suceso en } (t, t+\Delta t) \\ \text{cuando hay un suceso en } 0 \end{array} \right)}{\Delta t} \quad (22)$$

Como el suceso encontrado puede ser el primero, el segundo etc. después del suceso en cero es evidente que la función de autocorrelación es la suma de las f.d.p. de todos los órdenes de intervalos.

$$h(\tau) = \sum_{K=1}^{\infty} f_K(\tau) \quad (23)$$

Esta función es la denominada función de intensidad (COX y LEWIS-1966) función de reposición (COX-1962) o función de autocorrelación (GERSTEIN y KIANG-1960) y tiene la característica de tender a un valor constante cuando τ tiende a infinito:

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} h(\tau) = \frac{1}{\mu} \quad (24)$$

cuyo valor es la frecuencia media de la serie estudiada. Los sistemas de análisis se basan precisamente en esta tendencia a

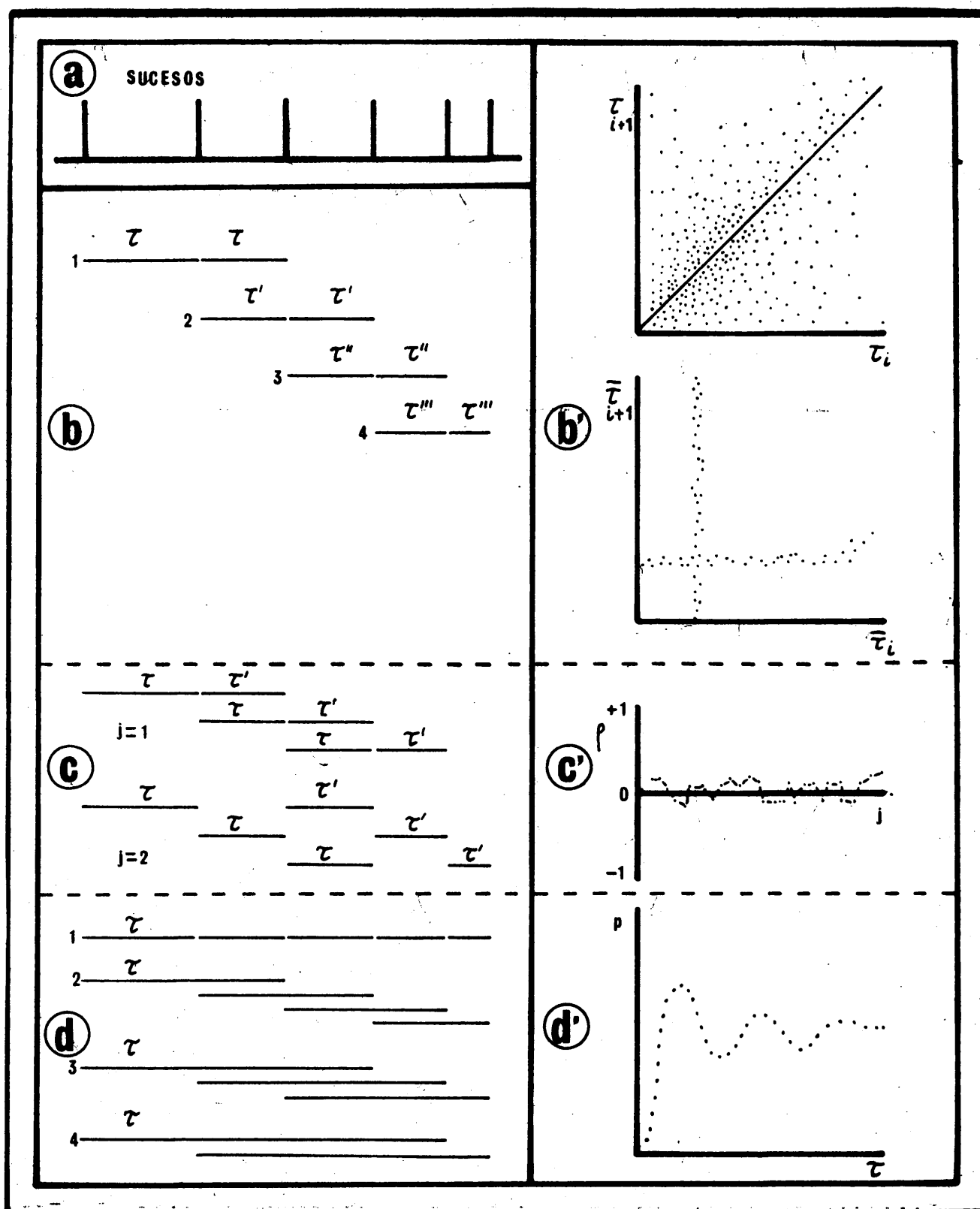


Fig. 8. Tipos de análisis de tendencias en una serie de sucesos.
 a. Secuencia de sucesos.
 b. Intervalos utilizados para el histograma de intervalos adyacentes. En b' se muestra dicho histograma (arriba) y el histograma de sus medias entre filas y columnas (abajo).
 c. Intervalos utilizados para los coeficientes de correlación

un valor determinado y en la aparición de picos en la función que indican la presencia de intervalos preferenciales como expresión de patrones repetitivos entre sucesos que pueden o no ser adyacentes.

3. TECNICA DE ANALISIS

3.A. Funciones de probabilidad

Mediante los sistemas de tratamiento de datos, descritos anteriormente, se disponía de modo automático del estimador de la f.d.p. de la serie de potenciales a estudiar: su histograma de intervalos. La primera comprobación se efectuaba sobre la estacionaridad de las series tanto de la control como de la estimulada. Habitualmente se efectuaba como rutinas de estacionaridad un análisis de la varianza de los histogramas parciales de la serie, esto es, se dividía el registro total en dos o tres partes y se comprobaba la hipótesis de homogeneidad de las muestras. En otras ocasiones se practicaba simplemente un control visual de la frecuencia media de descarga comprobando la estacionaridad de

Fig. 8. c. ... serial y correlograma serial(c').
d. Intervalos utilizados para la función de autocorrelación que se muestra en d'.

disparo.

Una vez corroborado que la serie a estudiar era estacionaria se obtenía el histograma de intervalos completo, utilizando generalmente de 500 a mil intervalos. Como el sistema de tratamiento (Didac-800) obtiene los valores de ordenadas en número de cuentas por casilla la primera transformación consistía en pasar estos valores absolutos a valores relativos de probabilidad. Con ello se disponía ya de un buen estimador de la f.d.p. A partir de estos datos se obtenían los estadísticos de la serie (número de casos, media, varianza, desviación típica, coeficiente de variación, curtosis y sesgo) y en atención a ellos se estimaba el tipo de función obtenida (normal, de Poisson, etc.). En algunos casos se obtenían estimadores de la función de distribución o función de probabilidad acumulada al objeto de precisar probabilidades de obtener intervalos más pequeños que uno dado.

3.B. Análisis de la homogeneidad de dos o más muestras

Cuando se deseaba comprobar la estacionaridad de una muestra así como en aquellas situaciones en las que se quería analizar la homogeneidad de la muestra control respecto de la estimulada se efectuaban análisis de frecuencia media de disparo, de diferencia de medias de ambas distribuciones o de la varianza. Mediante la obtención de la frecuencia media de descarga, según el sistema descrito en tratamiento de datos, se podía comprobar por simple observación si el estímulo había introducido modificaciones tanto en el sentido de aumentos como de disminuciones de la misma. En algunos casos se efectuaron además análisis de diferencias de medias poblacionales (t de Student) así como análisis de la varianza según el modelo completamente aleatorizado y a un solo criterio (CHOU-1972) utilizando para ello los histogramas de intervalos previamente obtenidos. Mediante

uno o varios de estos sistemas se podía inferir si el estímulo había introducido variaciones en la frecuencia de la descarga de potenciales de acción.

3.C. Descripción de un método original para el análisis del histograma post-estímulo (HPE)

Ya se ha señalado antes que cuando el estímulo no introduce ninguna modificación en el patrón de intervalos el HPE resultante es plano y tiende a un valor constante. Por el contrario la presencia de un pico (positivo o negativo) indica una modificación (excitatoria o inhibitoria) a un valor de intervalo preferencial correspondiente a la abscisa de ese pico y puede concluirse que el estímulo modifica la descarga. Cuando los efectos son muy llamativos basta la simple observación visual para extraer conclusiones (GERSTEIN y KIANG-1960) pero en algunos casos es preciso asegurarse si una pequeña elevación o depresión en el HPE puede o no ser considerada como debida al azar. Para ello se han seguido distintos métodos, todos generalmente basados en la comparación entre el HPE real y uno construido con la misma técnica a partir de la serie control no estimulada. Se ha estimado que el número de cuantas teoricas que debe aparecer en cada casilla (e), si el estímulo no introduce modificaciones y por tanto el HPE es plano, debe ser: (BURNS-1968)

$$e = \frac{S \cdot N \cdot \delta T}{T} \quad (25)$$

en donde S es el número de estímulos; N el número total de potenciales del histograma; δT la anchura de casilla y T el tiempo total de análisis. FITZHUGH (1957) utiliza la expresión

$$\sum (n - e) \quad (26)$$

como comparador entre el HPE real y el ficticio, siendo n el nú-

mero real de cuentas en cada casilla del histograma. BURNS y - SMITH (1962) utilizan una expresión más compleja:

$$R = \sum \left(\frac{(n-e)^2}{e^2} \right) \quad (27)$$

pero con idéntica intención, haciéndose notar que en última instancia las comparaciones de los valores real y ficticio de R las efectúan sin metodología estadística, por lo que en definitiva los análisis siguen siendo de control visual.

Con el interés de desarrollar un método estadístico preciso que pueda señalar claramente si las pequeñas ondulaciones del HPE pueden o no ser consideradas como debidas al azar se ha diseñado una técnica original que a continuación se expone.

a. Fundamentos teóricos: Si el estímulo no introduce modificaciones en la descarga o si se efectúa un análisis del tipo del HPE a una descarga sin estimular el resultado, ya se ha señalado repetidamente, es un histograma plano con un valor de ordenada constante. Esto no quiere decir mas que el HPE en este caso se distribuye según una distribución uniforme, es decir,

$$\begin{cases} \varphi_{fg}(\tau) = K & \text{entre } (0, t_1) \\ \varphi_{fg}(\tau) = 0 & \text{para cualquier otro valor de } \tau \end{cases} \quad (28)$$

El valor constante del HPE plano en términos de probabilidad es:

$$p = \frac{1}{n} \quad (29)$$

siendo n el número total de casillas consideradas en el histograma y en términos absolutos

$$e = \frac{\sum y_i}{n} = \bar{y}_i \quad (30)$$

es decir, la media de los valores de las ordenadas.

El fundamento teórico de nuestro sistema de análisis es, pues efectuar en el HPE problema un test de bondad de ajuste (χ^2) a una distribución uniforme discreta de valor de ordenada (e).

b. Técnicas de análisis: Los pasos a seguir son:

1. Caracterización de la descarga control verificando la hipótesis de estacionaridad.
2. Elección de un periodo de estimulación que no sea múltiplo entero natural del periodo modal de la descarga de potenciales para evitar falsos HPE significativos al coincidir el intervalo del estímulo con el de la respuesta.
3. Realización del HPE con un número de repeticiones del estímulo que sea:

$$N_r = K \frac{1}{\delta T \cdot F} \quad (31)$$

siendo δT la anchura de casilla y \bar{F} la frecuencia media de la descarga de potenciales de acción, con lo cual se consigue que todas las casillas se vayan rellenando con 1, 2, 3, cuantas para $K = 1, 2, 3, \dots$. Se considera que K no debe ser inferior a diez.

4. Obtener la media de las ordenadas o valor (e) antes citado.
5. Realizar un test (χ^2) de bondad de ajuste según las siguientes características:
 - Hipótesis cero (H_0): El HPE está distribuido en forma uniforme.

- Estadística a testear:

$$\chi^2 = \sum \left(\frac{y_i - e}{e} \right)^2 \quad (32)$$

- Grados de libertad: $\nu = (n-1)$ ya que la frecuencia esperada (e) se calcula sin estimar los parametros poblacionales.
- Regla de decisión: se rechazará H_0 si y solo si

$$\chi_p^2 > \chi_t^2 \quad (33)$$

siendo χ_p^2 el valor problema y χ_t^2 el valor tabular para el nivel de significación escogido.

c. Interpretación de los resultados: Si se rechaza H_0 se puede concluir que el estímulo ha introducido una modificación en el patrón de presentaciones temporales de los spikes. En principio cabe achacar a las ondulaciones que se destaquen en el HPE la responsabilidad de esas modificaciones y en consecuencia obtener los valores preferenciales de intervalos condicionados por el estímulo pero esta última conclusión no siempre es válida. La única inferencia estadística, y en cierta medida la principal, que se puede obtener con este nuevo sistema de análisis propuesto es que la serie de potenciales de acción por efecto de una estimulación ha dejado de comportarse como carente de correlación con el estímulo y por tanto han aparecido en ella correlaciones estímulo-respuesta que solo es posible achacar a la introducción de la serie de estímulos en la descarga de spikes. Esta inferencia se obtiene con un respaldo estadístico y un nivel cuantificado de fiabilidad superando por tanto el actual método propuesto a los anteriormente descritos en la literatura basados en controles puramente visuales.

3.D. Análisis de tendencias en series de sucesos

La segunda línea de análisis de este trabajo trataba de estudiar la existencia de tendencias en la presentación de determinados sucesos según se ha hecho constar anteriormente. El primer paso consistía en extraer el patrón de presentaciones temporales bien de los potenciales dobles o bien de los bloqueos largos de potenciales. Para cada caso se medían los intervalos entre ocurrencias de eventos construyéndose una serie temporal de sucesos expresada en unidades de tiempo. A partir de este momento los sucesos pasaban a ser considerados como puntuales y solo se valoraban sus tiempos de presentación.

a. Histograma de intervalos adyacentes: Este histograma se construía representando en abscisas los valores de cada intervalo y en ordenadas los valores de intervalos adyacentes. Cada punto en el diagrama representa pues un par de intervalos adyacentes. Si existe algún tipo de tendencia en la serie (por ejemplo: intervalos cortos seguidos preferencialmente de intervalos largos) aparece una concentración de puntos en una esquina del histograma. Si, por el contrario, los intervalos son independientes entre sí, el histograma es simétrico sobre la bisectriz del eje de coordenadas. Un segundo paso en el análisis de este histograma consiste en realizar las medias aritméticas de los valores de filas y columnas del diagrama (RODIECK y cols.-1962). Si los intervalos no presentan ninguna tendencia cada conjunto de medias forma una línea recta y ambas líneas son perpendiculares entre sí. Es necesario constatar que ambas técnicas de análisis representan condiciones necesarias para testear la independencia de intervalos pero ninguna de las dos son condiciones suficientes. Por ello el histograma de intervalos adyacentes solo representa un primer paso elemental en la detección de tendencias.

b. Coeficientes de correlación serial: Los distintos coeficientes de correlación serial fueron calculados según la expresión: (CHOU-1972)

$$\rho_j = \frac{\sum x_i \cdot x_{i+j} - \frac{(\sum x_i)^2}{N}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}} \quad (34)$$

en donde (x_i) representa el valor de cada intervalo.

El orden (j) de estos coeficientes denota el grado de vecindad de los intervalos, comprobándose para $j = 0$ que $\rho_0 = 1$ es decir, la correlación absoluta entre cada intervalo consigo mismo.

La representación gráfica o correlograma serial se efectúa señalando en abscisas el orden (j) de los coeficientes y en ordenadas el valor de dichos coeficientes que oscila entre $+1$ y -1 .

Si los tiempos de presentación de los sucesos son independientes unos de otros los valores de los coeficientes de todos los órdenes tienden a cero y las cantidades

$$\frac{\rho_j}{\sqrt{(N-1)}} \quad (35)$$

tienen una distribución normal (COX y LEWIS-1966), siempre que N sea un número suficientemente grande. El correlograma serial detecta fielmente variaciones cíclicas y tendencias crecientes y decrecientes fácilmente identificables tan solo por su aspecto. PERKEL y cols. (1967a) presentan varios tipos de correlograma en atención a las distintas tendencias que pueden detectarse, pero la mejor técnica de análisis consiste en repetir el -

cálculo de los coeficientes tras aleatorizar el orden de los intervalos y comparar estas muestras aleatorizadas con las muestras problema mediante un test de hipótesis nula lo que favorece mucho más su interpretación (PERKEL y cols.-1967a, 1967b).

c. Función de autocorrelación: Aunque en algún caso se realizó un estudio de la función de autocorrelación de la serie de sucesos prácticamente no han sido contabilizados estos análisis en los resultados del presente trabajo debido a la dificultad de interpretación de estas funciones en razón de la distribución original de su f.d.p. (PERNIER Y GERIN-1971). La función de autocorrelación representa la suma de las f.d.p. de todos los órdenes de intervalos, considerando aquí el orden como la suma sucesiva de los intervalos adyacentes. Así pues intervienen en esta función patrones condicionados por sucesos que pueden haberse presentado sin adyacencia. Tan solo la comparación de una función de autocorrelación problema con la obtenida de la misma muestra tras aleatorizar el orden de los intervalos (lo cual consigue que conservando los estadísticos y f.d.p. de la serie original desaparezcan las tendencias) puede permitir extraer conclusiones (PERKEL y cols.-1967a, 1967b). En cuanto a los tests de recomputación del autocorrelograma para extraer los patrones "parásitos" (ver PERNIER y GERIN-1971) es necesario hacer constar que a pesar de su complejidad no añaden mucha más información sobre la existencia de tendencias.

En líneas generales se puede resumir estos tipos de análisis señalando que el estudio del correlograma serial y del histograma de intervalos adyacentes proporcionan una idea bastante clara sobre la existencia de tendencias en el patrón de presentaciones temporales y que por otro lado la función de autocorrelación tan solo en casos muy evidentes es de sencilla interpretación debiendo precisarse antes de su uso generalizado hasta qué punto los patrones no adyacentes pueden llevar algún contenido informativo en un sistema biológico.

Capítulo VI. METODOS HISTOLOGICOS

1. MICROSCOPIA OPTICA.

1.A. Animales

Para los estudios morfológicos llevados a cabo con microscopia óptica se utilizaron un total de once gatos repartidos en tres grupos:

a. Tres embriones extraídos aproximadamente a la mitad del periodo de gestación y de los que se cortó un bloque conteniendo columna vertebral, médula espinal y tejidos circundantes que se tiñó con el método de Golgi.

b. Cinco gatos recién nacidos, tres machos y dos hembras, sacrificados a las 24 y 48 horas de su nacimiento, de los que se extrajeron un total de 23 ganglios raquídeos. Diez de dichos ganglios fueron teñidos con el método de nitrato de plata de Cajal y 13 con el método de Golgi.

c. Tres gatos adultos, dos machos y una hembra, con pesos que oscilaban entre 2000 y 3000 gramos a los que se extrajeron un total de 25 ganglios raquídeos, tratados con tres métodos diferentes: cinco con el método de Bielchowski, diez con el de - Cajal y diez con el de Golgi.

Todos los ganglios estudiados pertenecían a la región lumbosacra por haber sido aquella en donde se realizaron los experimentos funcionales.

1.B. Métodos

a. Método rápido de Golgi: Se realizó la fijación en la mezcla osmiobicrómica durante un periodo de siete días, pasando - después a nitrato de plata al 0,75 % durante un periodo no superior a los seis días. En ocasiones se hizo la doble y triple impregnación con tiempos más reducidos.

La inclusión de las piezas se hizo en celoidina al 2 y 8 % sucesivamente cortándose con microtomo de deslizamiento con grosores de 80 a 90 μ .

b. Método de Bielchowski: Se efectuó la impregnación en bloque de las piezas tratándolas con piridina después de su fijación en formol al 15 %. Se incluyeron posteriormente en celoidina, cortándose con microtomo de deslizamiento a 30 y 40 μ .

c. Método de la plata reducida de Cajal: La fijación de las piezas se hizo en hidrato de cloral durante un periodo de 24 ho

ras pasando a nitrato de plata al 2 %, previo lavado, y permaneciendo en estufa a 37 grados durante seis días. La reducción se efectuó con pirogalol durante 24 horas, incluyendo posteriormente las piezas en celoidina y cortándolas con microtoma de deslizamiento con grosores de 30 a 40 μ .

Todas las observaciones fueron realizadas con un microscopio Zeiss modelo Ultraphot II.

2. MICROSCOPIA ELECTRONICA

Para el estudio morfológico con microscopia electrónica se han empleado un total de siete ganglios raquídeos, todos ellos de la zona lumbosacra pertenecientes a tres gatos adultos dos machos y una hembra, con pesos que oscilaron entre 2000 y 2500 gramos.

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (Nembutal) a razón de 30 mgs. por Kg. de peso, con administración intraperitoneal y, una vez anestesiados, se les practicó una amplia laminectomía lumbosacra extrayendo aquellos ganglios que no hubieran sufrido ningún traumatismo durante la intervención.

Las piezas fueron fijadas en glutaraldehído al 3 % en buffer fosfato 0,1 M a pH = 7,4 durante una hora y refijadas en tetróxido de osmio al 1 % también en el mismo buffer y previo lavado en el buffer. Transcurrido un tiempo de refijación de -

unas dos horas los ganglios eran deshidratados en alcoholes - crecientes, incluidos en Epon y endurecidos a 60 grados durante tres días.

Se practicaron cortes de unos 600 Å con un ultramicrotomo L.K.B. que fueron teñidos con acetato de uranilo, contrastados con citrato de plomo y observados con un microscopio electrónico Phillips EM-200.

S E C C I O N

C U A R T A

R E S U L T A D O S

Capítulo I. CONDUCCION DE IMPULSOS A TRAVES DEL
GANGLIO RAQUIDEO

1. TECNICA.

Para cuantificar la capacidad máxima de conducción de impulsos a través del ganglio raquídeo se utilizó la técnica de estimular eléctricamente nervios sensitivos periféricos (preferentemente el nervio sural) y registrar la actividad de una sola fibra funcional en la raíz dorsal entre el ganglio raquídeo y la médula espinal. Previamente, con el mismo tipo de estímulo se registró actividad fibrilar compuesta en el nervio ciático. El tipo de estímulo utilizado en ambos casos fue el de trenes regulares continuos a diferentes frecuencias. Se han estudiado un total de 30 fibras aisladas en raíz dorsal todas ellas pertenecientes al grupo A (tipos I, II y III), identificadas por su velocidad de conducción.

2. CONDUCCION DE IMPULSOS EN FIBRAS AFERENTES PERIFERICAS

Previamente al estudio de las modificaciones introducidas por el ganglio raquídeo se practicaron controles, con registro de potencial de acción compuesto en el nervio ciático y estímulo eléctrico en el nervio sural, es decir, midiendo la capacidad de conducción nerviosa de fibras lineales.

Con una intensidad de estímulo de 5 a 8 voltios se consigue la activación de todo el grupo A de fibras del tronco nervioso. En la figura 9-a, se presenta uno de los registros así obtenidos en el que se aprecia un primer pico muy sincronizado correspondiente a las fibras A_{α} de mayor velocidad de conducción (grupo I; velocidad de conducción entre 70 y 120 m/seg.), seguido de otra onda menos sincrónica que corresponde a las fibras A_{α} lentas (grupo II; velocidad de conducción entre 30 y 70 m/seg.) y de una tercera onda aún menos sincronizada producida por la activación de las fibras A_{δ} (grupo III; velocidad de conducción entre 4 y 30 m/seg.). Aumentando la intensidad del estímulo a 15 voltios y a menor velocidad de barrido del osciloscopio se aprecia (Fig. 9-b) la existencia de tres ondas tardías correspondiente a la actividad de las fibras amielínicas C (grupo IV; velocidad de conducción entre 0,4 y 2 m/seg.).

Cuando el tronco nervioso se estimula con trenes regulares de alta frecuencia se observa que a intervalos de estimulación entre 40 y 10 mseg. desaparecen los picos de actividad de las fibras C (Fig. 9-e) lo que representa una frecuencia máxima de disparo para las fibras de este grupo entre 25 y 100 impulsos por segundo. A intervalos de estimulación menores de 4 mseg. (fig. 9-d) tan solo se observa el pico de las fibras A_{α} -rápidas y restos de actividad de las A_{α} -lentas lo que demuestra que la capacidad de descarga del grupo A_{δ} no excede los 250 impulsos por segundo. Finalmente con trenes de estimulación de intervalo menor de un milisegundo la actividad de las fibras A_{α} -rápidas

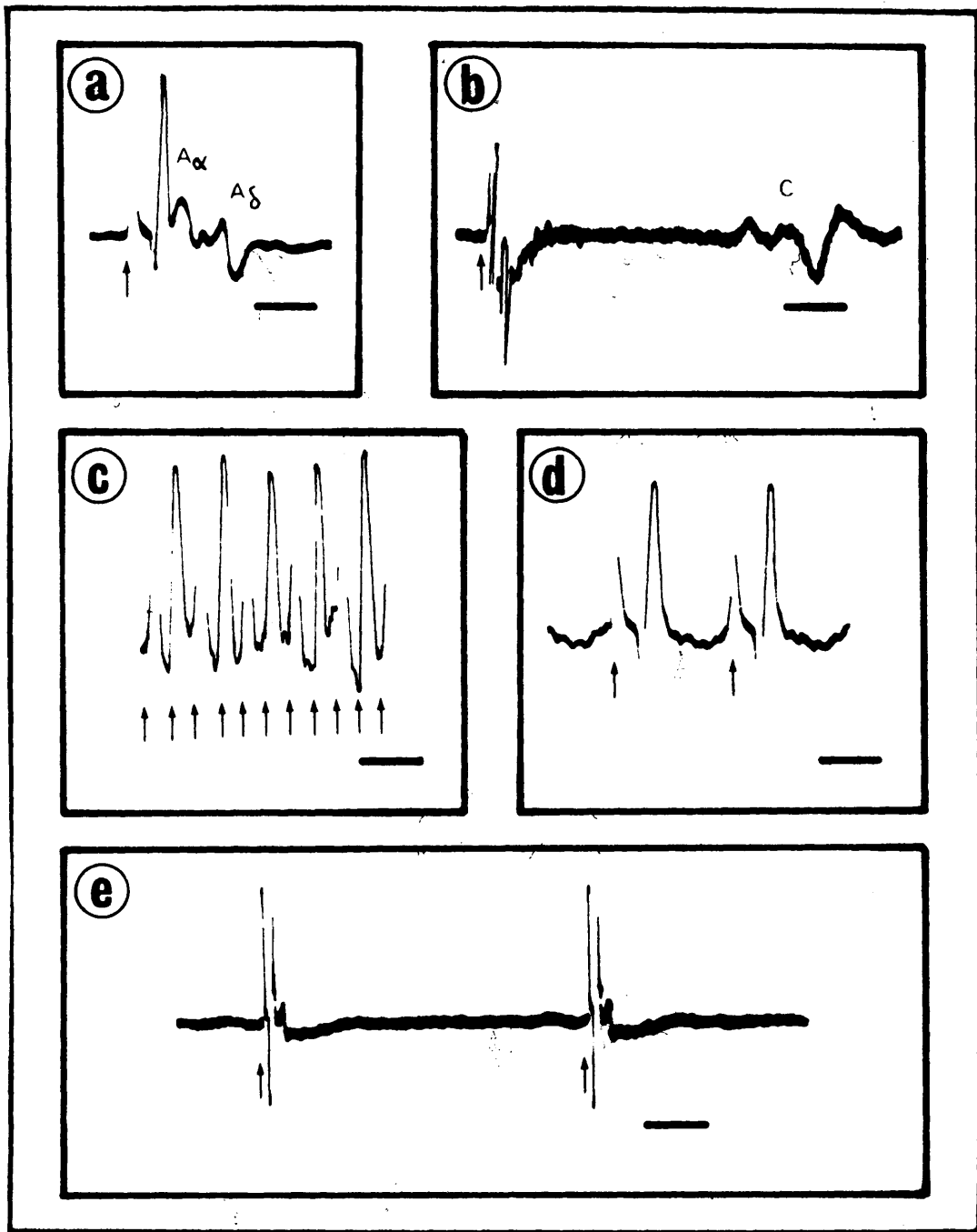


Fig. 9: Conducción de impulsos en fibras aferentes periféricas.
a. Potencial compuesto de todo el grupo A.
b. Potencial compuesto del grupo C.
c. Bloqueos para las fibras A_{α} .
d. Bloqueos para las fibras A_{δ} .
e. Bloqueos para las fibras C.
Las flechas señalan los estímulos aplicados. Las marcas de tiempo son de 2 mseg. en a, c y d y de 10 mseg. en b y e.

se desincroniza del estímulo y no lo sigue en relación 1:1 (fig. 9-c), por lo que se estima para el grupo A_{α} -lentas una capacidad máxima de unos 800 impulsos por segundo y para las fibras A_{α} -rápidas de unos 1.000 impulsos por segundo. Todos estos valores máximos de frecuencia para fibras lineales se hallan resumidos en la Tabla II, tercera columna, y coinciden sustancialmente con los admitidos generalmente en la literatura (revisados en BURGESS y PERL-1973).

3. LIMITACION DE LA FRECUENCIA DE DESCARGA EN EL GANGLIO RAQUI- DEO

La primera observación que pudo hacerse cuando al estimular eléctricamente el nervio sural se registraba una sola fibra activa en la raíz dorsal después del ganglio raquídeo, fue que la capacidad máxima de conducción de impulsos estaba notablemente disminuida respecto de los resultados obtenidos en tronco nervioso. Efectivamente, para fibras aisladas en raíz dorsal del tipo A_{α} (grupo I) la frecuencia máxima admitida fue de 250 a 500 impulsos por segundo, para las del tipo A_{α} (grupo II) fue de 160 a 340 impulsos por segundo y para las del tipo A_{β} (Grupo III) de 200 impulsos por segundo (Tabla II, cuarta columna). No se han estudiado en esta línea las modificaciones sufridas para las fibras del tipo C.

La limitación de frecuencia era debida al bloqueo de algunos de los potenciales de acción unitarios evocados por es-

tímulo periférico (fig. 11). Estos bloqueos, que se estudian más detenidamente en el capítulo siguiente, variaban en intensidad siguiendo una relación directa con la frecuencia de estímulo, es decir, cuanto más alta fuese esta mas intensos eran los bloqueos. En la figura 10-b, correspondiente a una fibra de 80 m/seg. de velocidad de conducción ($A\alpha$ -I), puede apreciarse que cuando el estímulo subía hasta 600 Hz. se establecía un bloqueo del tipo 2:1 bajando la frecuencia de descarga hasta los 300 impulsos por segundo. Igual sucedía con frecuencias de 500 Hz. y sin embargo con frecuencias de estimulación de 400 Hz. la respuesta bajaba solo hasta los 350 impulsos por segundo estableciéndose bloqueos del tipo 8:7.

Del mismo modo que existe una relación entre la frecuencia del estímulo y la magnitud del bloqueo también se apreciaron distintos grados de intensidad del bloqueo en relación con el tiempo de aplicación del estímulo. Mientras que con frecuencias de estímulo por encima de los 400 Hz., las fibras del tipo I establecían bloqueos instantáneamente a la aplicación del estímulo con frecuencias entre 200 y 400 Hz. la magnitud de la limitación de frecuencia era progresivamente mayor en función del tiempo. En la figura 12-a, que corresponde a una fibra del grupo I, se aprecia que a 330 Hz. de frecuencia de estímulo se establece limitación de 250 impulsos por segundo a los cuatro segundos de aplicación del estímulo mientras que a los 45 segundos la frecuencia de la fibra ha bajado hasta los 150 impulsos por segundo pasando pues de un bloqueo del tipo 3:2 a uno del tipo 2:1, observándose un fenómeno similar con frecuencias de estimulación de 400 Hz. Los registros de potenciales de acción correspondientes a la fibra analizada en la gráfica de la figura 12-a, se presentan en la figura 11, en donde se aprecia claramente la pérdida de algunos potenciales de acción respecto del tren de estímulos. Este mismo fenómeno de limitación de frecuencia en función del tiempo de aplicación del estímulo se obtuvo en un grupo de fibras $A\alpha$ -lentas, representado por una de ellas en la figura 12-b, en donde se aprecia claramente el paso por frecuencias de

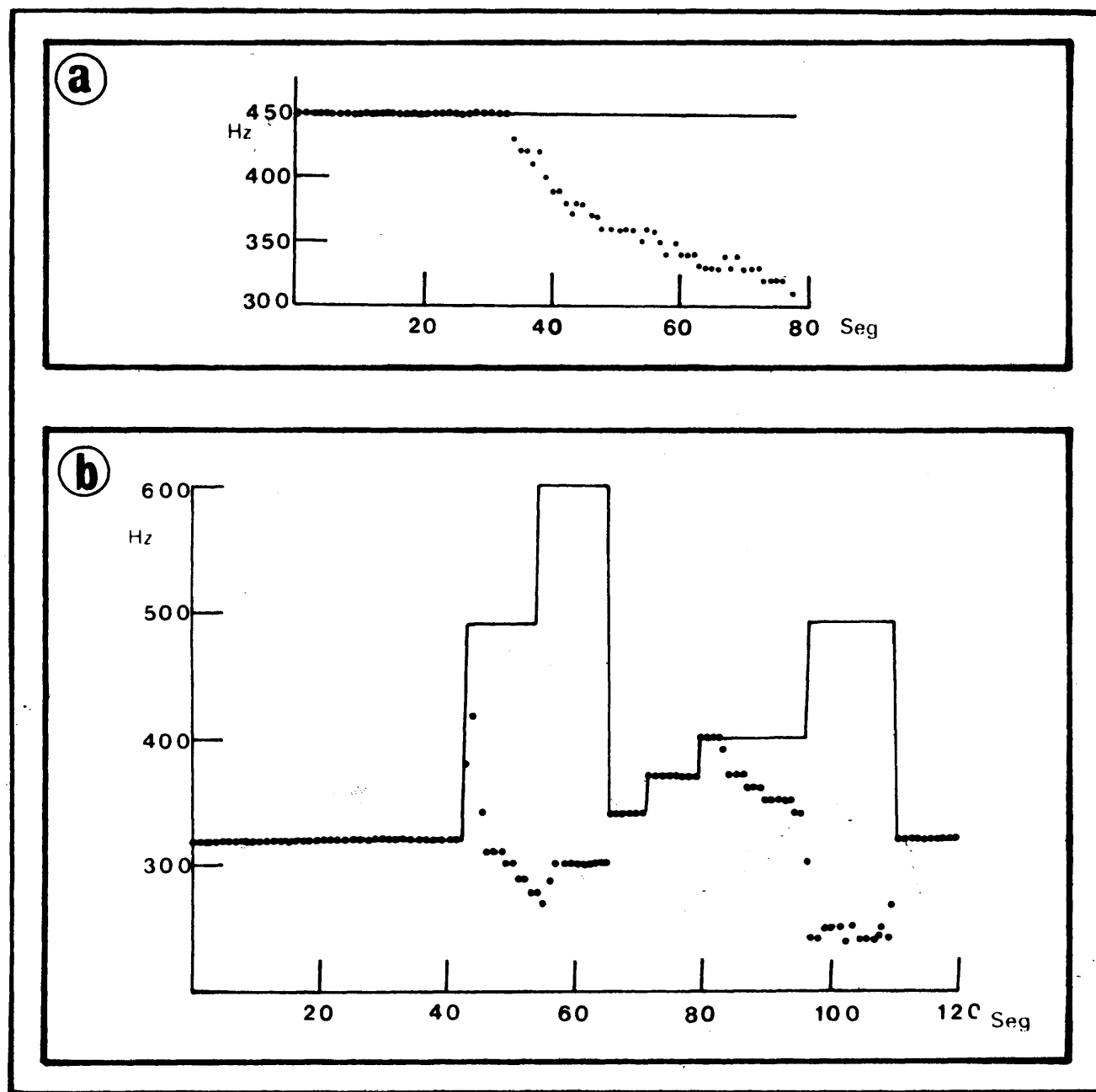


Fig. 10. Limitación de la frecuencia de descarga por el ganglio raquídeo. En ambas gráficas las ordenadas representan frecuencia de estimulación y de descarga de potenciales. Estimulo: línea continua; descarga de potenciales: línea de puntos.

T A B L A I I

<u>FIBRA</u>	<u>VELOCIDAD CONDUCCION (m / s)</u>	<u>FRECUENCIA MAXIMA (FIBRA) (Hz.)</u>	<u>FRECUENCIA MAXIMA (GANGLIO) (Hz.)</u>
A _α (I)	120-70	1.000	500
A _α (II)	70-30	800	340
A _β (III)	30- 4	250	200

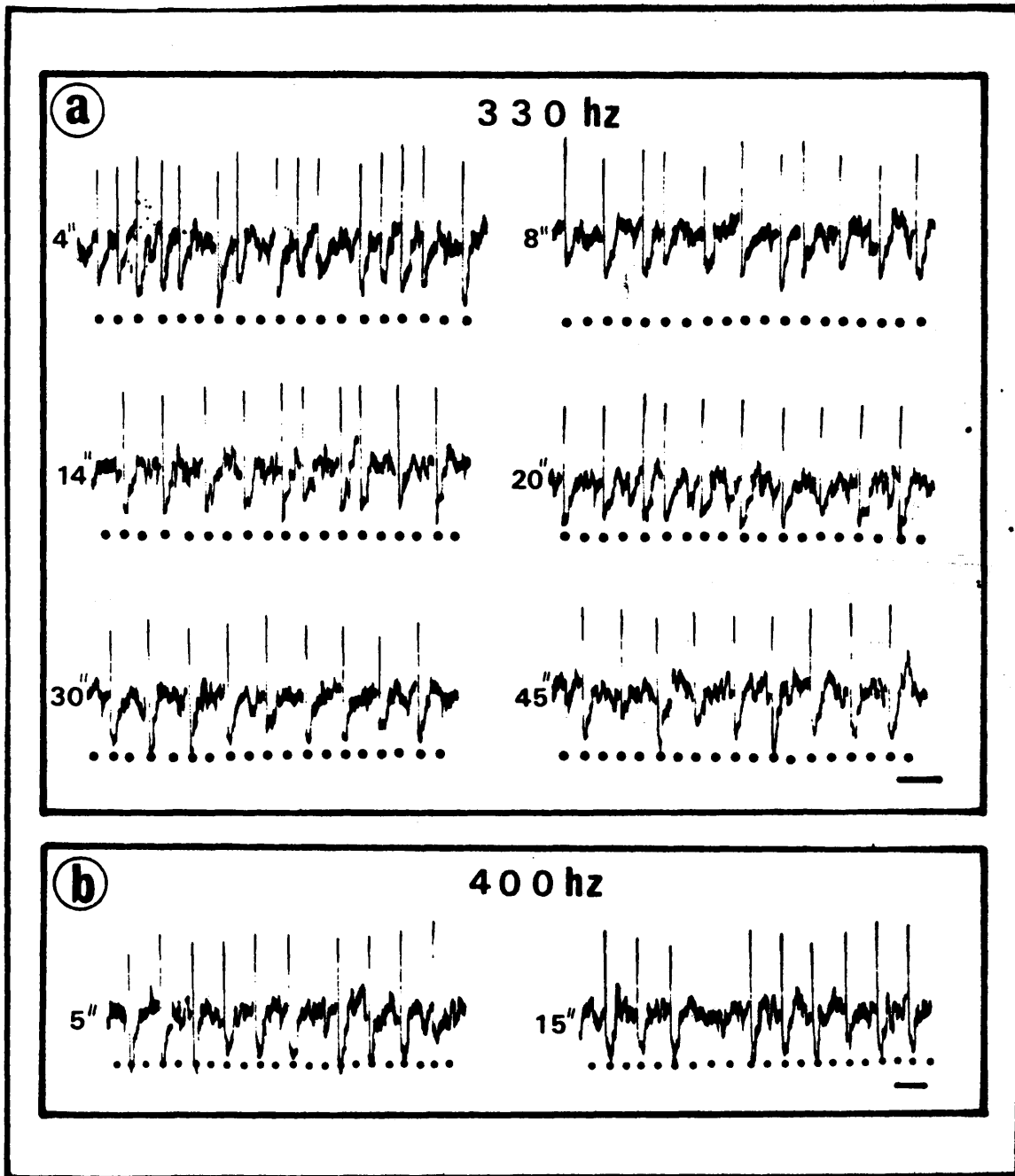


Fig. 11. Bloqueos de potenciales de acción debidos al ganglio raquídeo. Los puntos indican la secuencia de estimulación y los números a la izquierda de cada registro el tiempo en segundos transcurrido desde el comienzo de la misma. Marcas de tiempo en ambos casos de 5 milisegundos. Fibra A α (I).

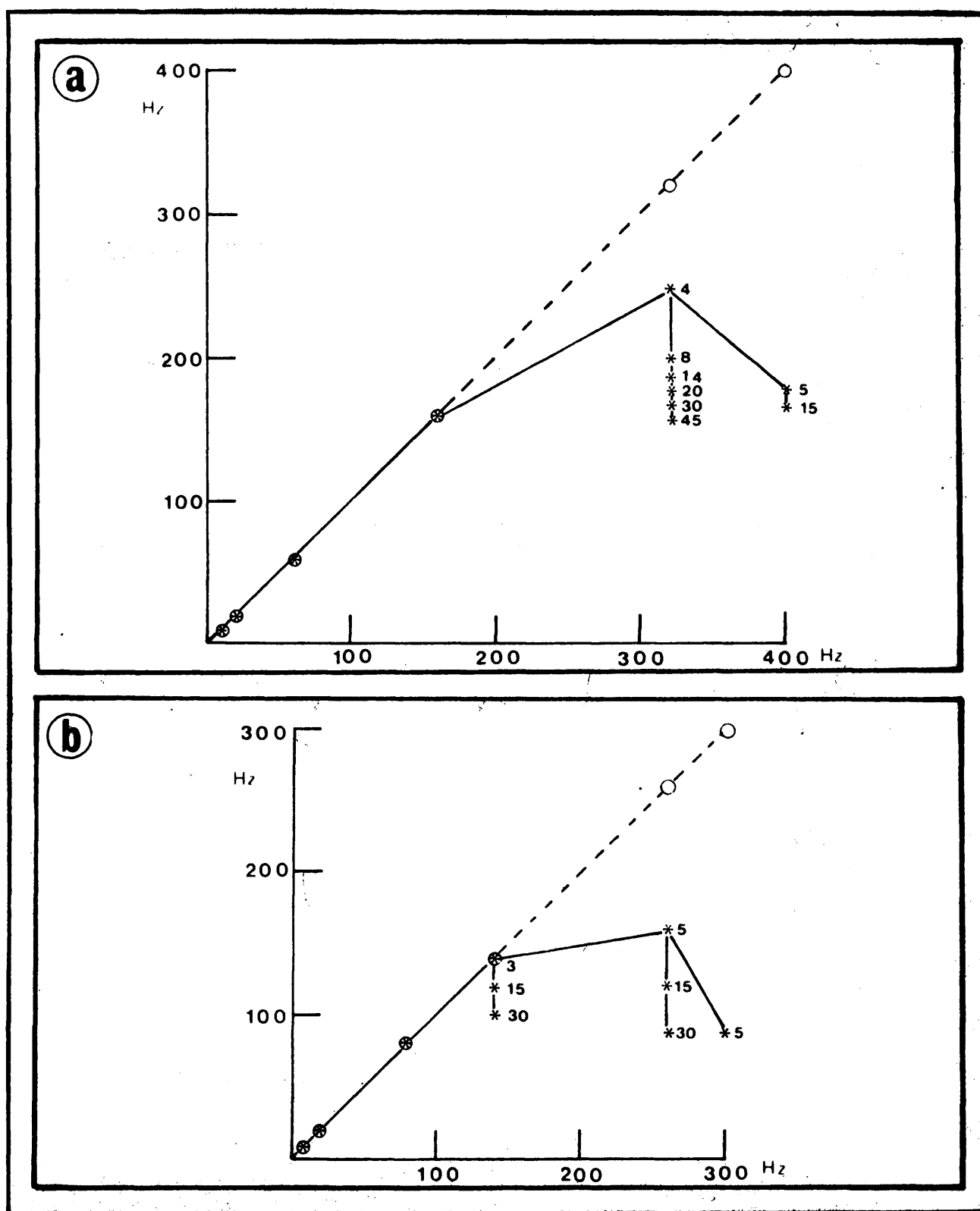


Fig. 12. Disociación entre las frecuencias de estimulación y las frecuencias de descarga debidas a los bloqueos de potenciales. Las ordenadas representan la frecuencia de descarga y las abscisas la de estimulación. Los números junto a los asteriscos son los tiempos en segundos desde el comienzo de la

respuesta cada vez más bajas en función del tiempo de aplicación del estímulo a frecuencia constante.

En la figura 10-a, puede observarse una representación gráfica secuencial de este fenómeno apreciándose como a frecuencias de estímulo constantes del orden de 450 Hz. la respuesta sigue esa frecuencia durante unos 30 segundos para finalmente comenzar a decaer cada vez más hasta llegar a cerca de los 300 impulsos por segundo a los 80 segundos de la aplicación del tren de estímulo. Sin embargo en la figura 10-b, se observa este mismo fenómeno pero instaurado mucho más rápidamente ya que al aplicar 400 Hz. de frecuencia de estímulo en cuatro segundos la frecuencia de la fibra ha empezado a decaer.

Finalmente, con frecuencias de estimulación ligeramente inferiores a la máxima admitida por la fibra, ésta seguía fielmente al estímulo sin perder un solo potencial por espacio de varios minutos habiéndose llegado a mantener una fibra en estas condiciones sin bloquearse hasta 8 ó 10 minutos.

Fig. 12. ... estimulación. La línea de puntos es la gráfica teórica según los resultados en fibra lineal. La gráfica real en línea continua.
a. Fibra A α del tipo I
b. Fibra A α del tipo II.

4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

De los resultados expuestos hasta aquí puede extraerse como primera conclusión que existe en el ganglio raquídeo un punto de limitación de la frecuencia máxima de la descarga aferente. Evidentemente si en los experimentos llevados a cabo en troncos nerviosos se obtienen valores máximos de frecuencia netamente superiores a los observados en raíz dorsal solo cabe achacar al ganglio raquídeo esta limitación. Los valores de división de frecuencia por el ganglio pueden abarcar los márgenes de descarga de los receptores periféricos por lo que cabe considerar que esta limitación puede producirse aún con descargas fisiológicas de los receptores.

Los hechos señalados de aumento de la limitación de frecuencia en función del tiempo de aplicación y de la frecuencia del estímulo, hablan en favor de que este fenómeno corresponde a una situación de fatiga o sobrepaso de la capacidad funcional de la fibra aferente en el interior del ganglio para conducir impulsos. Cabría achacar a la bifurcación en T de la célula ganglionar y a la producción en esta zona de una rama centrípeta más fina, el origen de los bloqueos ya que dadas las características diferenciales de las membranas de la fibra en estos puntos se pudiera en parte limitar la frecuencia de su activación.

Queda pues inicialmente señalado que los ganglios raquídeos, presumiblemente a causa de la bifurcación en T de sus neuronas representan unos puntos de limitación de frecuencia de paso de impulsos al producirse bloqueos en la descarga evocada periféricamente. A continuación se describen los resultados obtenidos al estudiar más detenidamente esta producción de bloqueos en la conducción.

Capítulo II. RETARDOS Y BLOQUEOS DE IMPULSOS EN EL GANGLIO RAQUIDEO

1. TECNICA

Para estudiar más detenidamente los fenómenos de bloqueos así como para analizar el retardo sufrido por los potenciales de acción en el ganglio raquídeo, se empleó una técnica similar a la descrita en el capítulo anterior. Se disecaba una sola fibra activa en raíz dorsal, entre ganglio raquídeo y médula espinal, y se la activaba por estímulo eléctrico periférico aplicado en el nervio sural. El tipo de estímulo empleado fue el de trenes alternos con un periodo de aplicación de cada tren de aproximadamente un segundo, repitiéndose la estimulación entre 20 y 30 veces para cada tren. Los trenes estaban compuestos por estímulos de corta duración (0,2 mseg.) y en cada tren se incluían de 4 a 25 estímulos con una frecuencia regular de pulsos que oscilaba entre 300 y 1.200 impulsos por segundo. Dentro de esta línea se han estudiado un total de 15 fibras, todas ellas pertenecientes al tipo A_{α} (grupos I y II), que se identificaban por su velocidad de conducción.

2. RETARDOS DE IMPULSOS

El estudio de los retardos que cada potencial sufre a su paso por el ganglio raquídeo se efectuó de la siguiente manera: se aplicaba un tren de estímulos periféricamente y se registraba en fibra aislada pasado el ganglio. Este mismo tren se aplicaba 20 ó 30 veces consecutivas y se medían los tiempos de presentación de cada potencial respecto del primer estímulo. Esta medida se efectuaba para cada tren y los resultados individuales se superponían para el total de los 20 ó 30 trenes. Representando gráficamente estas medidas resultaba un diagrama sobre una base de tiempo con barras situadas en el punto promedio de aparición de cada potencial del tren y cuyas alturas eran proporcionales al número de potenciales que habían aparecido en ese tiempo. En definitiva este tipo de análisis no es sino una variante del histograma post-estímulo descrito en el capítulo de análisis matemático. Una vez construido el diagrama se superponía a los tiempos de presentación de los potenciales la secuencia temporal del estímulo haciendo coincidir el primer potencial con el primer estímulo. Las diferencias apreciadas entonces entre los tiempos de los siguientes potenciales y los tiempos de los siguientes estímulos arrojaban una medida aproximada del retardo sufrido. La medida es aproximada porque con este sistema se ha considerado que el primer potencial no sufre retardo alguno pero en aquellos casos en los que el tren de potenciales seguía en relación 1:1 al tren de estímulo podía estimarse el retardo individual de cada potencial efectuando un promedio con el retardo total sufrido por el tren de potenciales. Ejemplos de estos diagramas se encuentran en las figuras 13-a, 14-a, 15 y 16.

Con este sistema se pudo apreciar un retardo de 0,1 a 0,2 milisegundos en el paso de cada potencial por el ganglio raquídeo para las fibras del grupo I (Fig. 13-a) y de 0,3 a 0,8 milisegundos para las fibras del grupo II (Fig. 14-a). Estos valo-

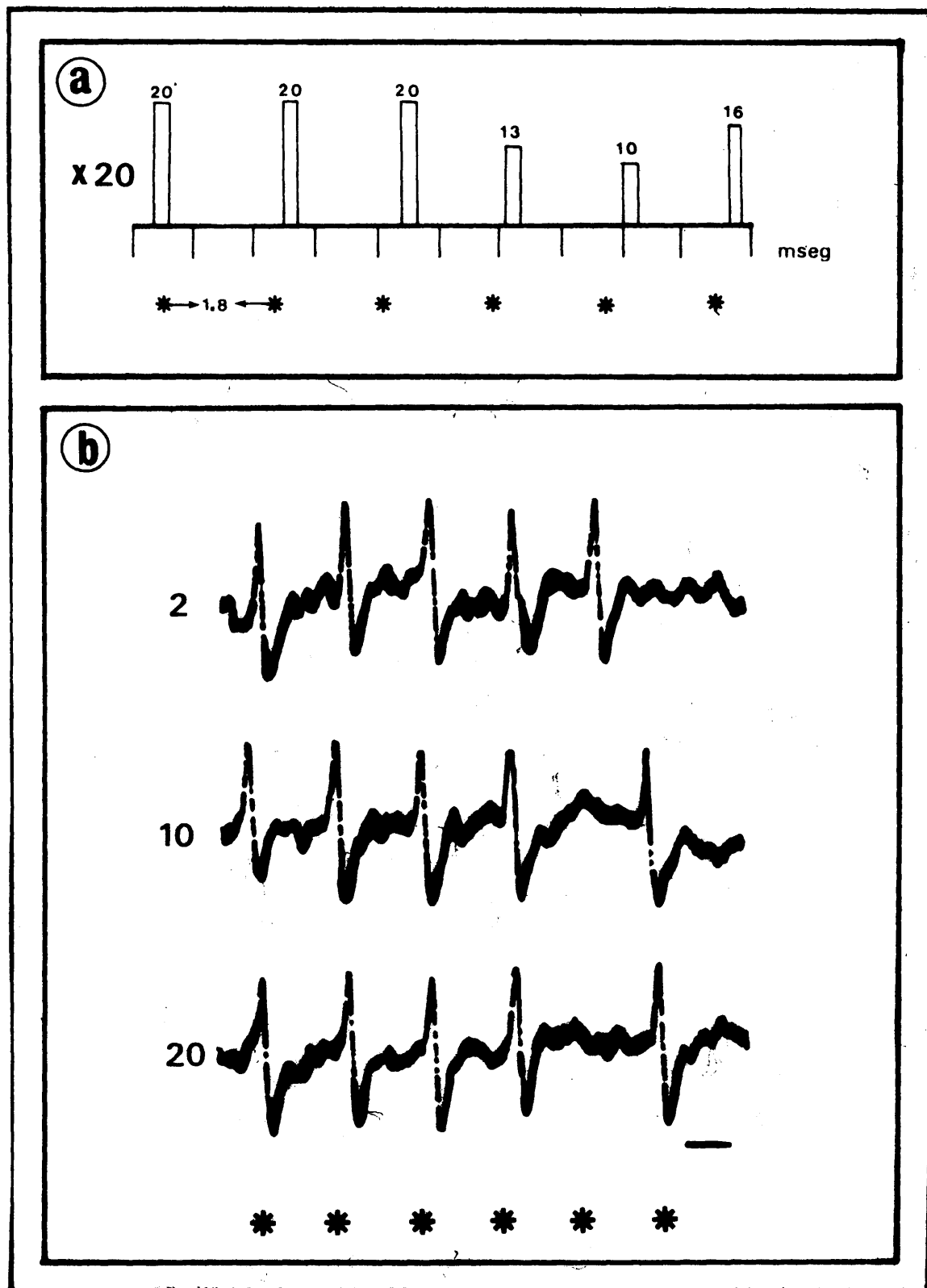


Fig.13. Retardos y bloqueos de potenciales en una fibra del tipo $A_{\alpha}(I)$. Marca de tiempo 1 mseg. Explicación detallada en el texto.

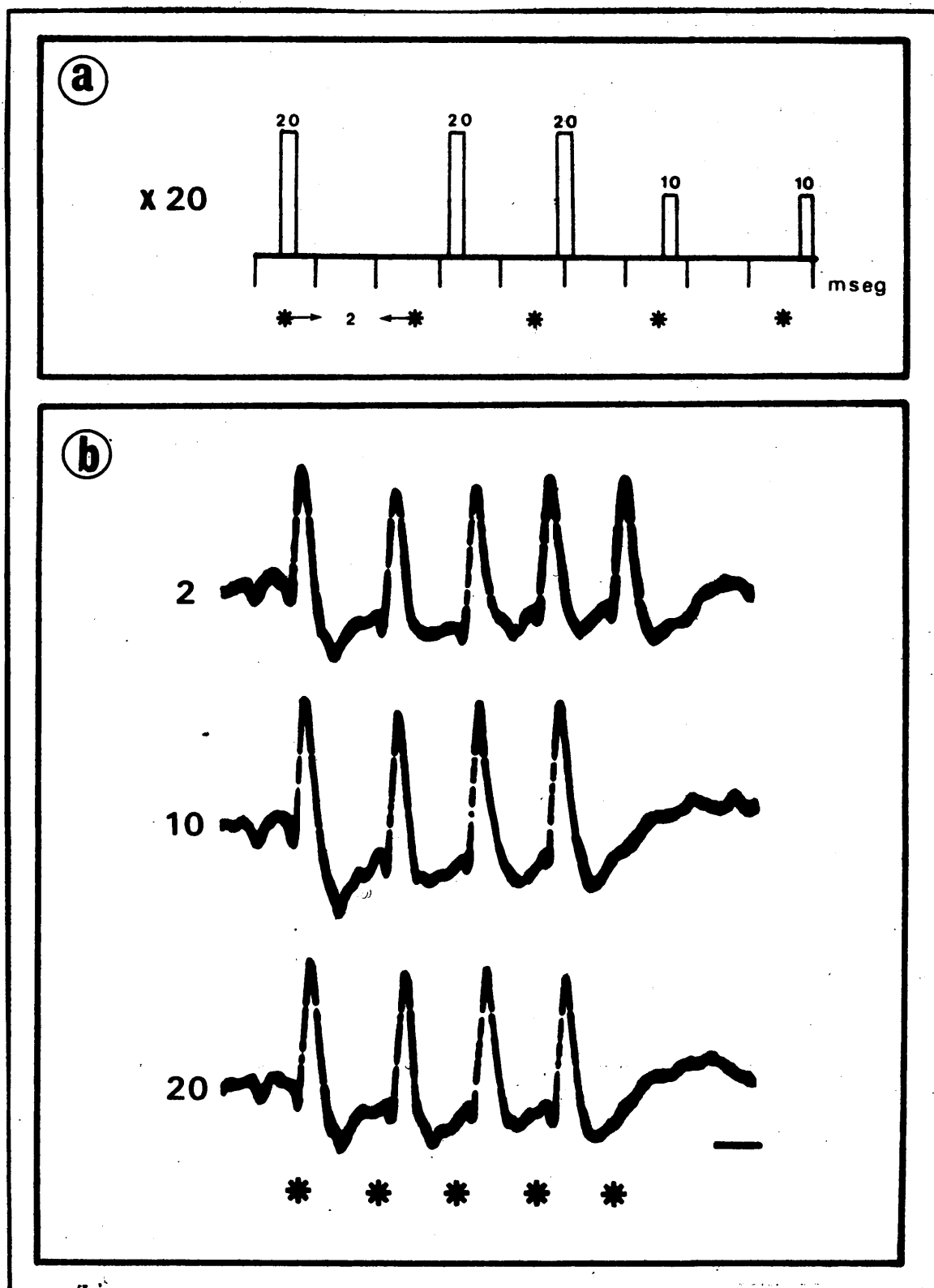


Fig. 14. Retardos y bloqueos de potenciales en una fibra del tipo $A\alpha(II)$. Marca de tiempo 1 mseg. Explicación detallada en el texto.

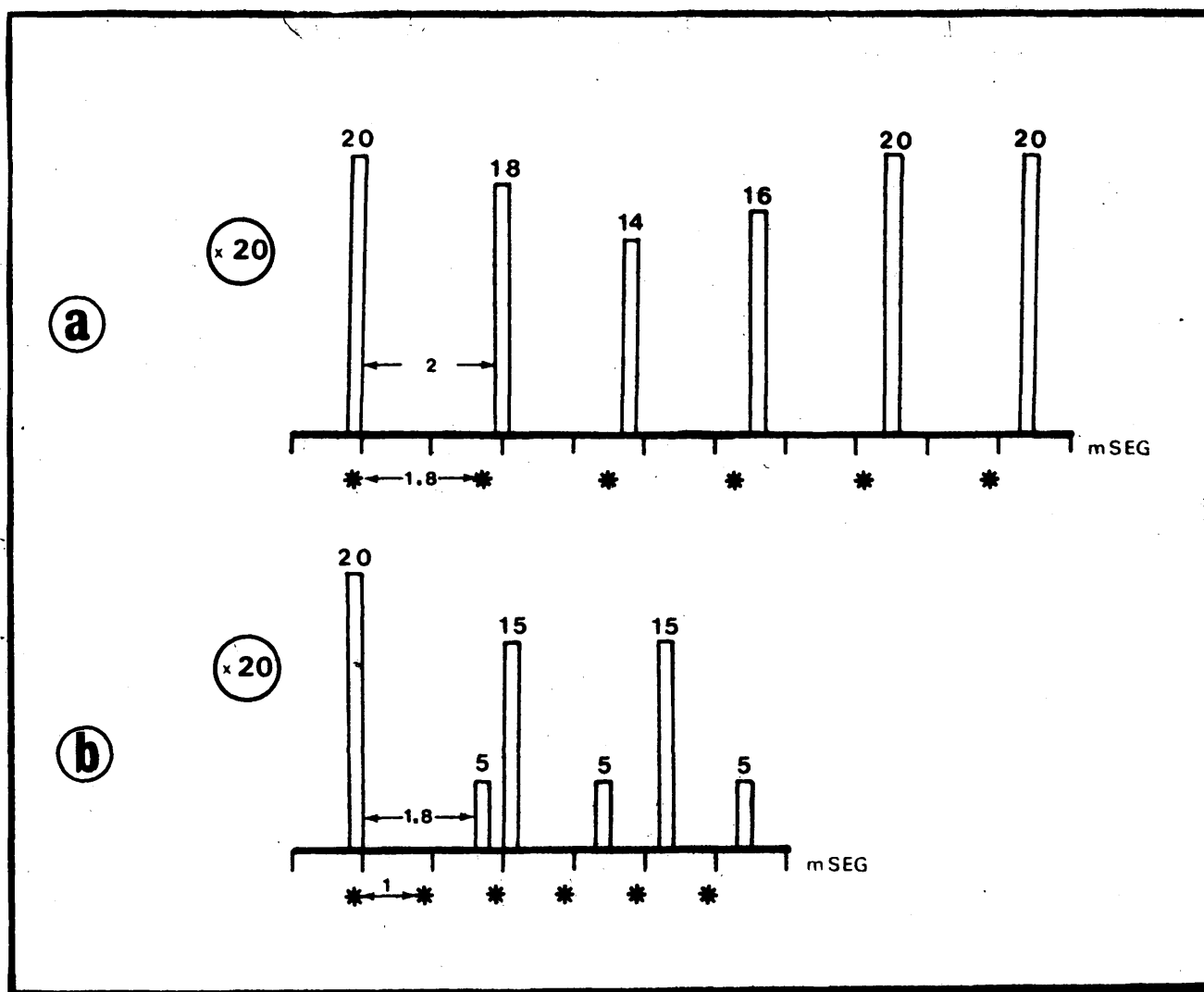


Fig. 15. Intervalo mínimo entre el primer y segundo potencial admitido por una fibra A α (I).

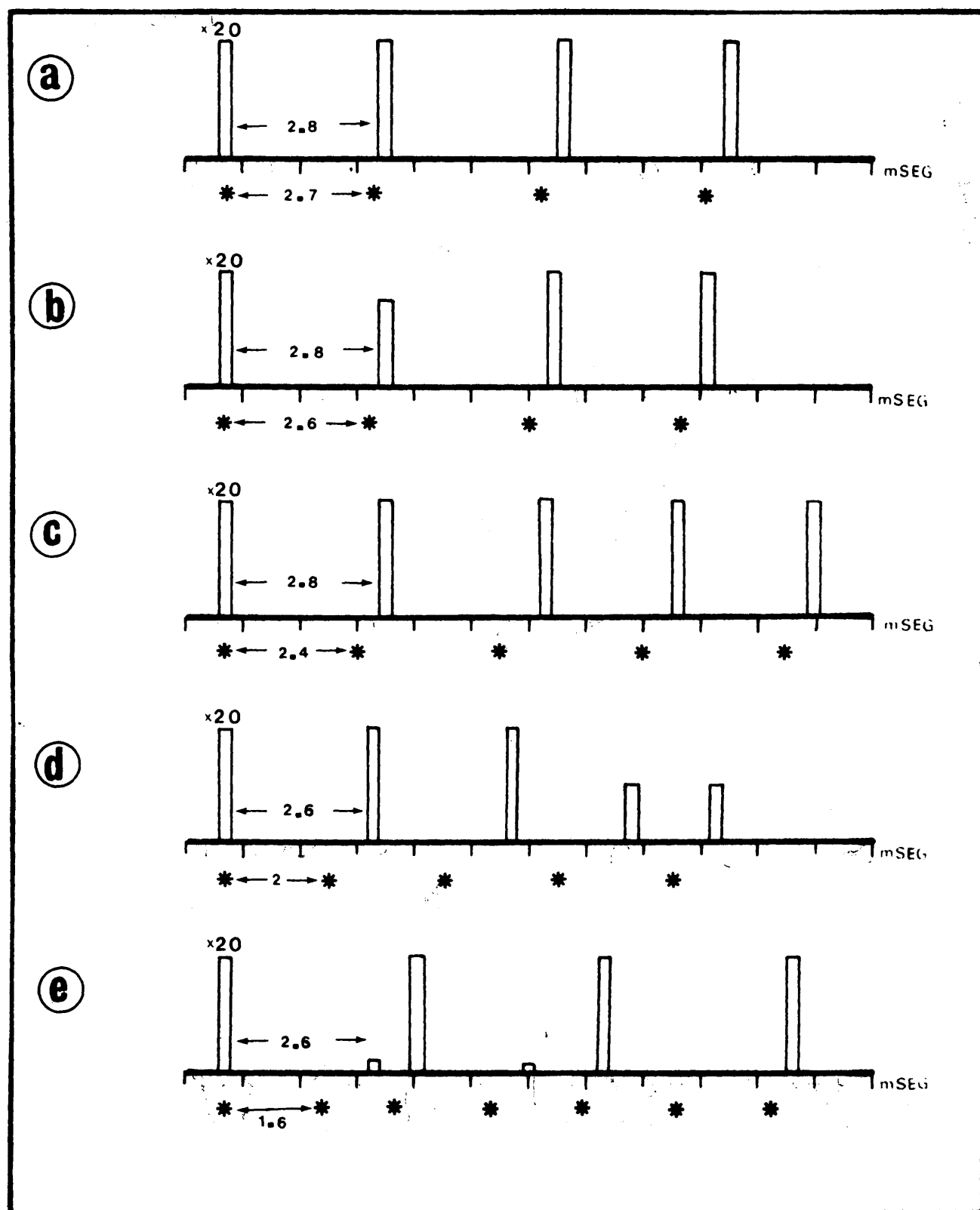


Fig. 16. Intervalo mínimo admitido entre el primer y segundo potencial para una fibra A_{α} (II).

res se obtuvieron inicialmente en fibras sometidas a trenes de estimulación que no producían bloqueos de potenciales es decir que correspondían a situaciones en las que la fibra seguía al estímulo en relación 1:1. Cuando se utilizaron trenes de frecuencia más elevada pudo apreciarse que el intervalo entre el primero y el segundo potencial de cada tren permanecía constante una vez alcanzado un valor tope estimado en 1,8 mseg. para las fibras del grupo I y en 2,6 mseg. para las del grupo II, lo cual condicionaba el que el retardo del segundo potencial fuera incrementándose paulatinamente. Como puede verse en la figura 15, que corresponde a una fibra del grupo I, con un intervalo entre estímulos de 1,8 mseg., el segundo y demás potenciales aparecen retrasados 0,2 mseg. respecto de su correspondiente estímulo (Fig. 15-a) pero al disminuir el intervalo entre estímulos a 1 mseg. el segundo potencial o se bloquea o se retrasa hasta 0,8 mseg. (Fig. 15-b) con lo que se mantiene un intervalo tope entre potenciales de 1,8 mseg. El mismo fenómeno se halla reflejado en la figura 16, para una fibra del grupo II, apreciándose el paulatino incremento del retardo conforme aumenta la frecuencia de estimulación hasta el punto de bloquearse el segundo potencial para mantener el intervalo tope de 2,6 mseg. (Fig. 16-e).

3. BLOQUEOS DE IMPULSOS

En el anterior capítulo de resultados se señalaba que la limitación de frecuencia al paso por el ganglio era debida al

bloqueo de alguno de los potenciales de la descarga. Estos bloqueos se han apreciado asimismo al aplicar trenes de estimulación alterna, bien como consecuencia de la superación del intervalo mínimo antes descrito (Figs. 15 y 16) o bien independientemente de ello al perderse uno o varios de los potenciales del -tren. La figura 13-b, muestra un registro de los trenes de impulsos a los 2, 10 y 20 segundos de aplicación del estímulo para una fibra del grupo I observándose la pérdida de alguno de los potenciales por efecto del tiempo de estimulación presentándose igual fenómeno en las fibras del grupo II (fig. 14-b).

Los bloqueos podían establecerse como resultado de la superación del intervalo mínimo admitido, más el correspondiente retardo, según se ha descrito anteriormente y se muestra en las figuras 15-b y 16-e, pero además y para una frecuencia de estímulo determinada el establecimiento de bloqueos era dependiente del número de estímulos incluidos en cada tren de modo que para un -intervalo constante entre estímulos aparecían más bloqueos cuantos más estímulos portara el tren. Este fenómeno aparece reflejado en la gráfica a de la figura 17, correspondiente a una fibra del grupo I de 70 m/seg. de velocidad de conducción. Puede observarse que manteniendo una frecuencia constante de estímulos en el tren de 400 Hz., el porcentaje de potenciales de acción bloqueados aumenta conforme crece el número de estímulos del tren, obteniéndose que mientras que con cinco estímulos por tren a 400 Hz, no se bloquea un solo potencial, con 25 estímulos por tren, también a 400 Hz. se han bloqueado más del 50 por ciento de los potenciales.

Al intentar extender estas observaciones a la presentación de retardos, se pudo constatar, según se muestra en la figura 17-b que la duración del retardo es independiente del número de pulsos que lleve el tren de estimulación manteniéndose un retardo constante de unos 0,3 milisegundos para los diferentes tre

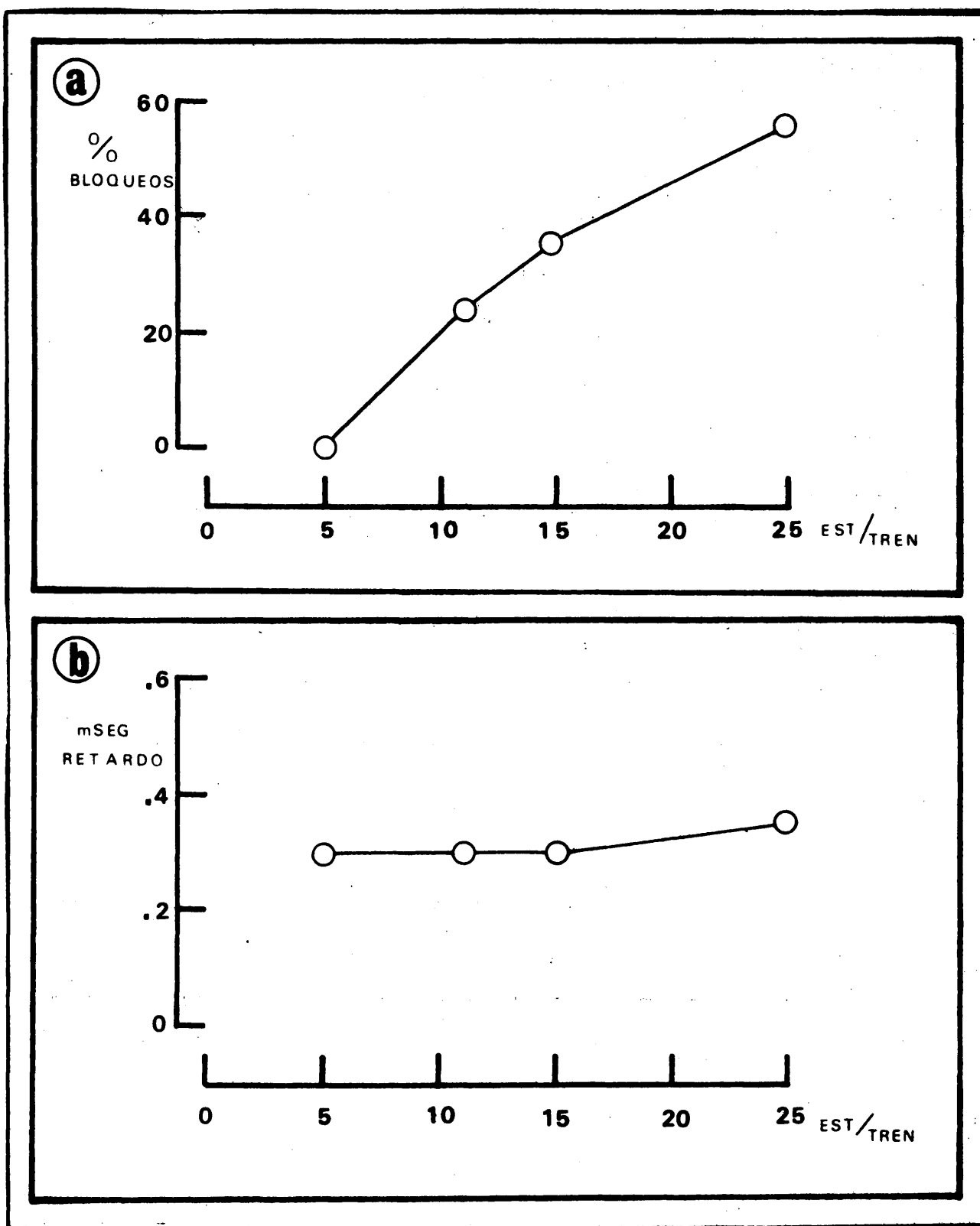


Fig. 17. a. Relación entre el porcentaje de potenciales bloqueados y el número de estímulos por cada tren para la misma frecuencia de estimulación.
b. Relación entre la duración de los retardos y el número

nes todos ellos a 400 Hz. de frecuencia de estimulación.

4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Los presentes resultados confirman la existencia de un retardo en el paso de los potenciales de acción a través del ganglio raquídeo. Cabe achacar de nuevo al paso por la bifurcación en T de la fibra la génesis del retardo ya que en ese punto se deben activar simultáneamente las dos ramas de la fibra lo que condiciona una lentificación del proceso de conducción lineal.

Por otra parte el hecho de que la rama centrípeta resultante de la bifurcación sea más fina que la centrífuga condiciona a su vez el que la velocidad de conducción en raíz dorsal sea también menor lo que unido a su más alto umbral hace de esta zona la más responsable de los fenómenos de retardo. A ello hay - que unir la descripción de un intervalo mínimo entre potenciales a partir del cual si se aproximan mas los estímulos o el retardo aumenta o el segundo potencial se bloquea. Este hecho habla a favor de la existencia de un tiempo de excitación o de "transmisión" entre las ramas centrípeta y centrífuga que aumenta el periodo refractario de la zona de lo que resulta que el proceso de

Fig. 17. b. ... de estímulos por cada tren para la misma frecuencia de estimulación.

Ambas gráficas corresponden a una fibra del tipo A_α (I) con una frecuencia de estímulos en el tren de 400 Hz.

excitación de la bifurcación puede descomponerse en un primer periodo para la excitación (el retardo propiamente dicho) y un tiempo posterior de recuperación (su refractariedad) que puede condicionar el que si en este tiempo se presenta un segundo estímulo o se bloquea o se retarde aún más (refractariedad relativa) añadiéndose el tiempo de excitación de este segundo impulso al del primero por efecto de la hipoexcitabilidad ocasionada por la refractariedad de la fibra.

Finalmente, el hecho de que el retardo real (0,2 a 0,4 mseg.) no sea dependiente del número de estímulos por tren y sólo sea de la frecuencia de estimulación, sugiere el que este retardo es una característica intrínseca de la zona y consecuentemente de aparición constante mientras que la presentación de bloqueos en función de la duración del tren, habla en favor, como ya se apuntó en el capítulo anterior, de una situación de fatiga en la bifurcación en T de la neurona ganglionar.

Así pues, las evidencias sostienen la hipótesis de que los retardos de impulsos en el ganglio raquídeo son fenómenos normales y de presentación constante producidos por las especiales características morfofuncionales de la zona de la bifurcación, mientras que en caso de fatiga por estimulación duradera de alta frecuencia pueden llegar a producirse bloqueos, siendo por tanto estos expresión de la capacidad máxima de conducción en la bifurcación.

Capítulo III. FENOMENOS ELECTROFISIOLOGICOS PRODUCIDOS POR
LA CELULA GANGLIONAR

1. TECNICA

Utilizando la misma técnica descrita en los dos capítulos anteriores se detectaron una serie de fenómenos atribuidos en principio a la neurona ganglionar y que se describen a continuación. El método por tanto fue el de registro en fibra aislada cortada centralmente en la raíz dorsal entre ganglio raquídeo y médula espinal y estímulo eléctrico del nervio sural. El estímulo empleado fue el de trenes continuos de impulsos de corta duración (0,2 mseg.) con frecuencias comprendidas entre 1 y 500 Hz. Los resultados que se presentan a continuación provienen de un total de 20 fibras todas ellas pertenecientes al grupo $A\alpha(I)$.

2. DISMINUCION DE LA AMPLITUD DE LOS POTENCIALES DE ACCION

Uno de los primeros fenómenos detectados al someter la fibra registrada a un tren de estímulos fue la presentación en la serie de spikes de algunos potenciales de acción más pequeños que el resto de la descarga (Fig. 18-c). Según puede apreciarse en la figura 18-a, estos potenciales de acción presentaban una amplitud llamativamente inferior a la del resto de potenciales no pudiendo achacarse dicha disminución de voltage a las variaciones normales de amplitud debidas a la técnica de registro. La figura 18-a, presenta dos trozos del registro de la misma fibra observándose en el registro 1, una serie de spikes normales y en el registro 2 una serie en la que aparece uno de los mencionados potenciales de acción pequeños (señalado con la flecha), apreciándose claramente la diferencia de amplitud y la imposibilidad de encuadrarlo dentro de las variaciones normales del registro.

La aparición de estos potenciales de menor voltage se efectuaba bien esporádicamente, es decir, uno de ellos aislado sobre una descarga normal (Fig. 18-b), registro 1) o bien en forma de "bursts" o descargas agrupadas presentándose de modo sucesivo dos, tres o más potenciales de menor amplitud (Fig. 18-b, registro 2 y Fig. 18-d).

Este fenómeno se presentaba en función de la frecuencia de estimulación. La frecuencia mínima que fue capaz de evocar uno de estos spikes de menor amplitud fue de 4 Hz. A partir de esta frecuencia mínima aparecían ya spikes pequeños a cualquier frecuencia superior de estimulación pudiéndose apreciar en la figura 18-d, un "burst" de dichos spikes en una fibra sometida a una estimulación de 500 Hz.

Existe una relación entre la frecuencia de estímulo utilizada y el tiempo de aplicación del estímulo necesario para evocar este fenómeno en el sentido de que a menor frecuencia de estimulación más tiempo hay que aplicar el estímulo para evocarlo. -

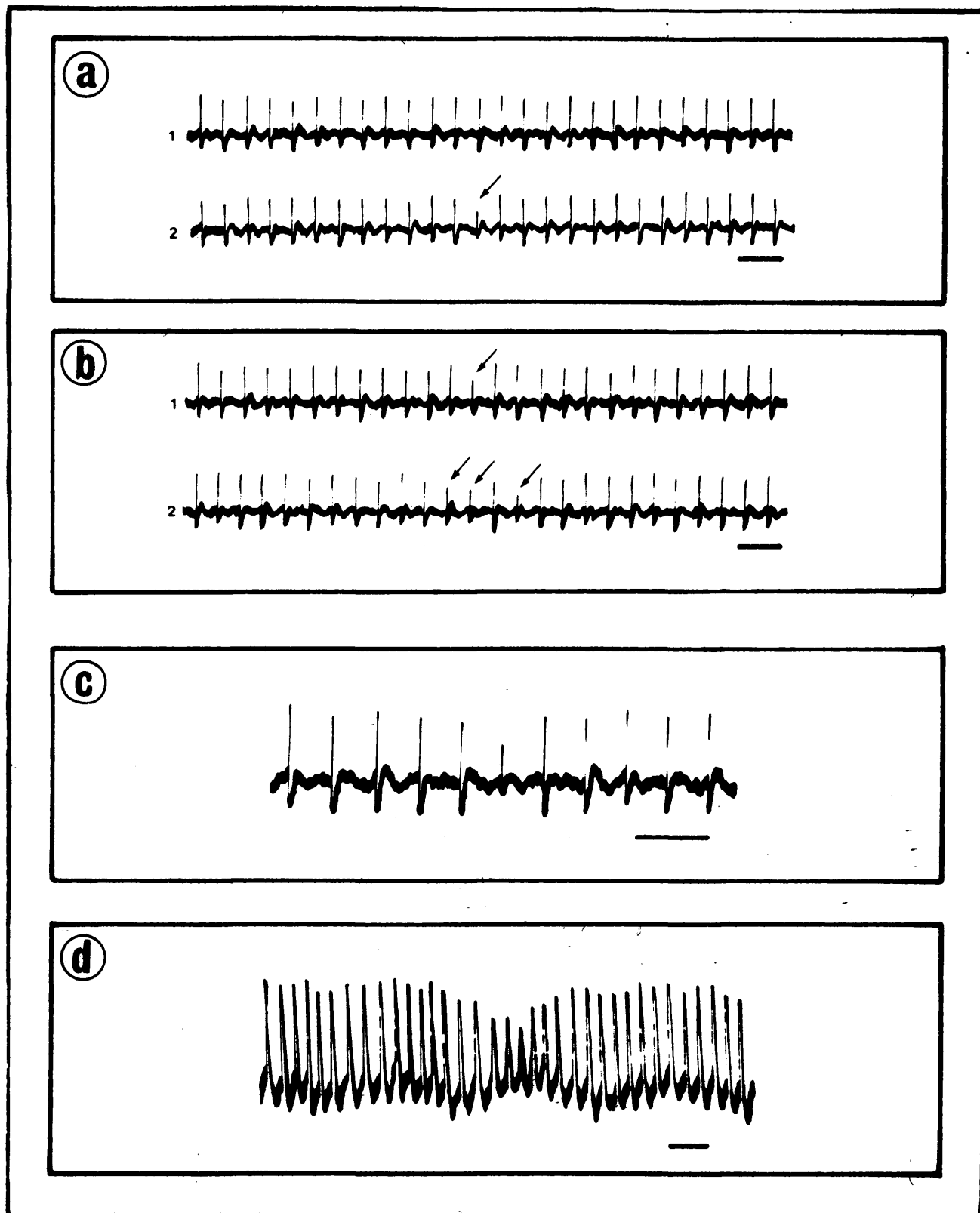


Fig. 18: Disminución de la amplitud de los potenciales de acción.

a.1: descarga control

2: la flecha señala el potencial de menor amplitud

b.1: potencial pequeño de presentación aislada

Así por ejemplo mientras que a 4 Hz. el primer spike pequeño tarda en aparecer 60 segundos, a 500 Hz. de estimulación el fenómeno se presenta en 1,2 segundos. Estos resultados arrojan unos valores de paso total de spikes por el ganglio para la producción del fenómeno del orden de 240 a 600 impulsos lo cual está de acuerdo con otros valores de tiempo de producción de spikes pequeños obtenidos para frecuencias intermedias de estimulación.

Así pues pueden resumirse todos estos resultados destacando que para estimulaciones mantenidas de fibras aferentes comienzan a aparecer después de pasar el ganglio raquídeo, potencles de acción de menor amplitud cuya presentación es función de la frecuencia de estimulación de la fibra con un valor máximo de paso de potenciales normales previos entre 240 y 600 impulsos.

3. PRODUCCION AUTOGENA DE PARES DE IMPULSOS

El segundo fenómeno electrofisiológico observado en los

Fig. 18: ... b.2: potenciales pequeños en "burst".

c. Potencial pequeño registrado a mayor amplitud y velocidad de barrido.

d. "Burst" de potenciales pequeños producidos por una fibra sometida a estimulación de alta frecuencia.

Marcas de tiempo de 50 mseg. en a, b y c y de 5 mseg. en d.

ganglios raquídeos fue la producción en ocasiones de spikes dobles ante un solo estímulo dentro de una serie continua de estimulación a alta frecuencia.

En la figura 19-a, se presenta uno de estos potenciales de acción dobles obtenido dentro de una descarga de 250 impulsos por segundo.

El tercer potencial de la figura evocado por un solo estímulo muestra un primer spike similar a los del resto de la descarga y un segundo spike a continuación, de menor tamaño que los demás de la serie. Finalmente se observa que el potencial de acción que debería seguir al doble en la descarga, no se presenta.

El segundo potencial del spike doble o "spike anómalo" es siempre más pequeño que los demás y se presenta con una latencia del primero entre 0,89 y 1 milisegundo. En ocasiones se muestra aún más pequeño y más próximo al primer spike (Fig. 19-b, registro superior) y en estos casos no falta el potencial de acción subsiguiente. Sin embargo lo más habitual es la presentación de una latencia de aproximadamente un milisegundo respecto del primer spike y que falte de modo completo el siguiente potencial de la serie (Fig. 19-b, registro inferior).

Los potenciales dobles se presentan en forma secuencial dentro de la serie de spikes evocada por el estímulo. La figura 20 presenta cuatro registros de una fibra sometida a una estimulación de 250 Hz. tomados en distintos tiempos contando como tiempo cero el inicio del estímulo. Mientras que a un segundo aún no había aparecido ningún potencial doble, a 5, 15 y 25 segundos puede observarse la secuencia de presentaciones caracterizada por la aparición eventual de un spike doble dentro de la serie. En todos los registros obtenidos de todas las fibras estudiadas no han podido obtenerse nunca dos potenciales dobles seguidos. La presentación de un potencial doble va siempre seguida por potenciales

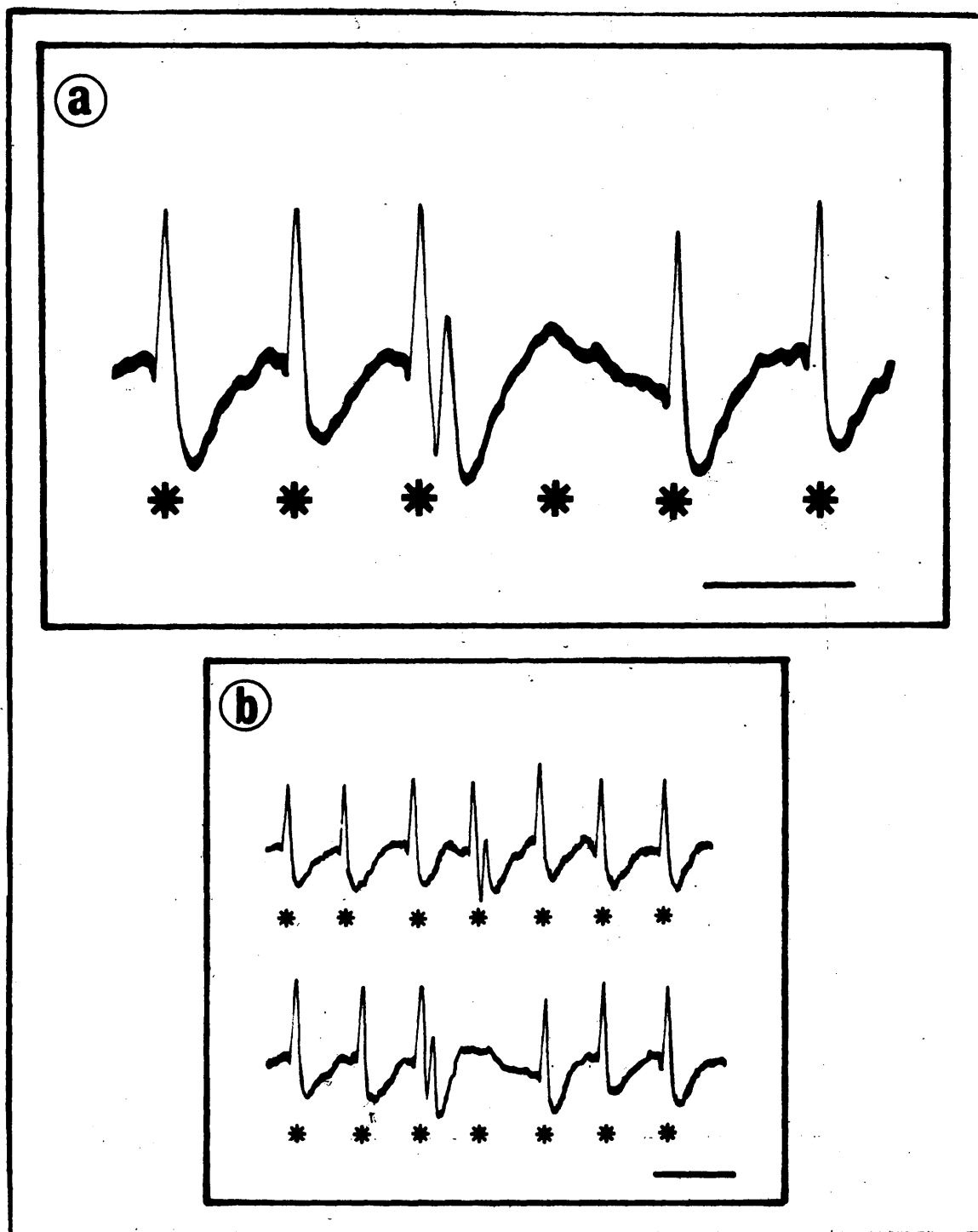


Fig. 19.: a. Producción autógena de dos potenciales por un solo estímulo.

b. (arriba) Potencial doble sin pérdida del potencial siguiente.

(abajo) Potencial doble con pérdida del potencial siguiente.

Los asteriscos señalan la secuencia de estímulos. Marcas de tiempo de 5 mseg.

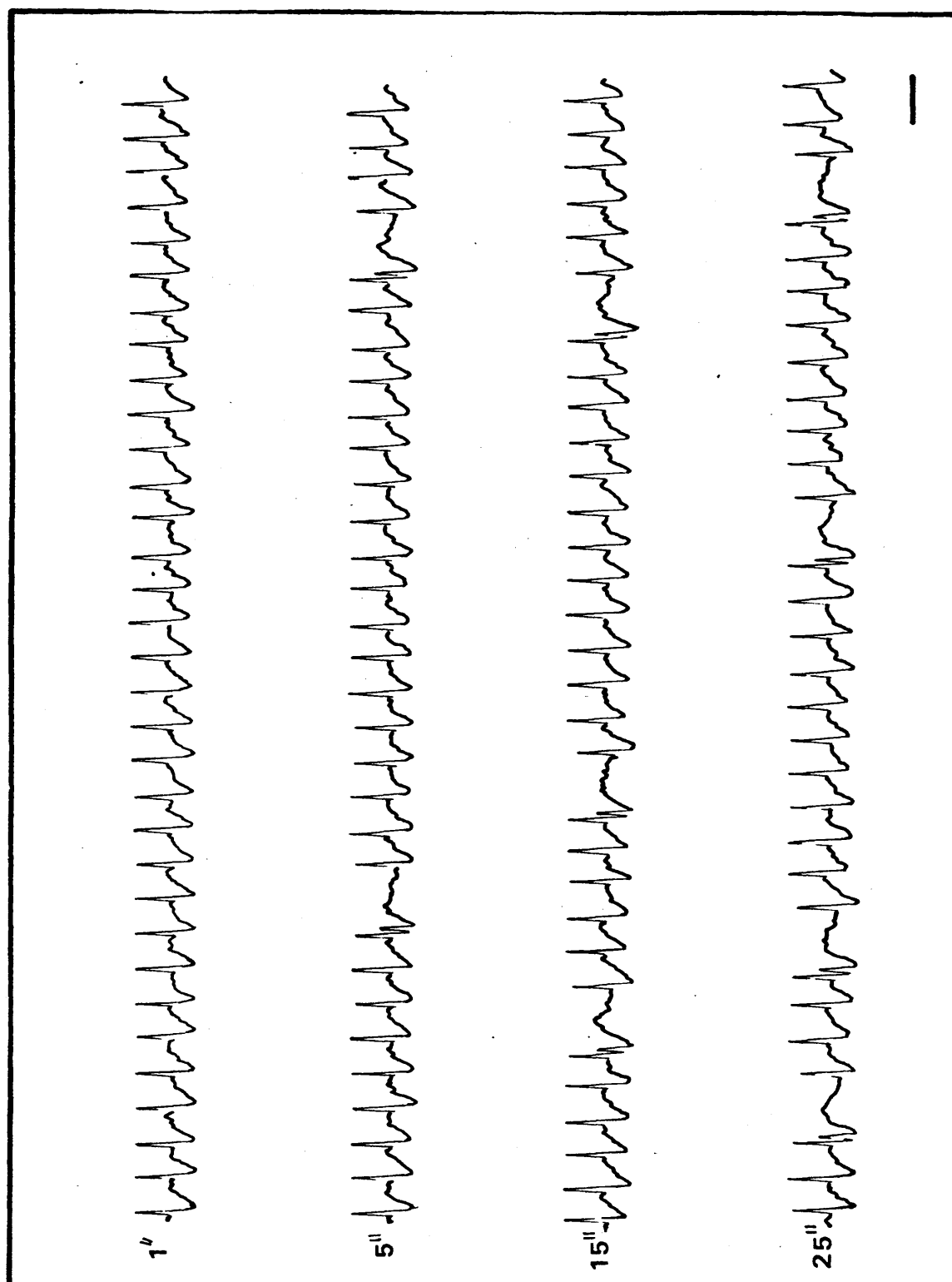


Fig. 20: Secuencia de presentaciones de potenciales dobles a distintos tiempos del inicio del estímulo. Marca de tiempo de 5 msec.

normales de la serie en número mínimo de dos o tres antes de la nueva presentación del fenómeno. En nuestros resultados este hallazgo ha ocurrido a frecuencias de estimulación entre 250 Hz. y 434 Hz. y su aparición ha tenido lugar entre 4 y 18 segundos después de aplicar el estímulo.

Como promedio se estima el número de potenciales dobles en un 10 a un 20 por ciento del total de potenciales de la serie evocada, lo cual representa una importante alteración en el patrón teórico de presentaciones temporales.

No ha podido apreciarse una clara relación entre la frecuencia del estímulo utilizado y el tiempo necesario de aplicación del mismo para la producción de spikes anómalos. Mientras que en la fibra estimulada a 250 Hz. el fenómeno se presentó en 4 segundos, en otra fibra de otro animal a frecuencias de estímulo de 378 Hz. esta situación no se produjo hasta los 18 segundos. En general esta falta de correlación parece poder atribuirse a la secuencia experimental previa de la fibra estudiada, en el sentido de que los valores menores de latencia de producción se poseen en aquellas fibras estudiadas tras otros muchos estímulos aplicados en las mismas para otros propósitos mientras que en aquellas fibras obtenidas y analizadas en los primeros pasos del experimento el fenómeno tarda en producirse más tiempo aún con frecuencias de estimulación más altas. De todos modos no cabe duda en dejar constancia de que tanto en uno como en otro caso la producción de impulsos dobles es un fenómeno de fatiga.

Se ha intentado estudiar si la presentación de los potenciales dobles dentro de la serie de potenciales normales seguía algún tipo de secuencia o regularidad. Para ello se han seleccionado tres registros obtenidos con distintas frecuencias de estimulación (250, 330 y 434 Hz.) y se han medido los intervalos entre las presentaciones de cada potencial doble, construyéndose una secuencia temporal de sucesos puntuales. Las secuencias ana-

lizadas fueron tomadas una vez estabilizadas las presentaciones de potenciales dobles, ya que al principio, éstos muestran claramente una instauración progresiva hasta estabilizarse. Así - pues, las secuencias analizadas eran estacionarias.

El primer paso de análisis fue la construcción de los histogramas de intervalos que se muestran en la figura 21, en la parte izquierda de la misma. De su estudio se pudo observar que, independientemente de la frecuencia de estimulación, el intervalo medio entre sucesos se mantenía prácticamente invariante oscilando entre 23,49 y 35,90 mseg.

En segundo lugar se obtuvieron los 14 primeros coeficientes de correlación serial de cada registro, realizándose el correlograma serial que se muestra en la figura 21 a la derecha, habiéndose señalado sobre el mismo el nivel de significación para 0,1. En general puede afirmarse la ausencia en todas las series de tendencias cíclicas ya que si bien en algún caso los coeficientes superaban el nivel 0,1, nunca llegaron a sobrepasar el nivel de significación de 0,02.

Finalmente se realizó a una de las series de sucesos un histograma de intervalos adyacentes, mostrado en la figura 22, junto con el histograma de las medias de filas y columnas. De la observación de ambos histogramas se extrae que no existe ningún tipo de dependencia entre los intervalos adyacentes, no apreciándose por tanto la presencia de algún par de intervalos de presentación dominante.

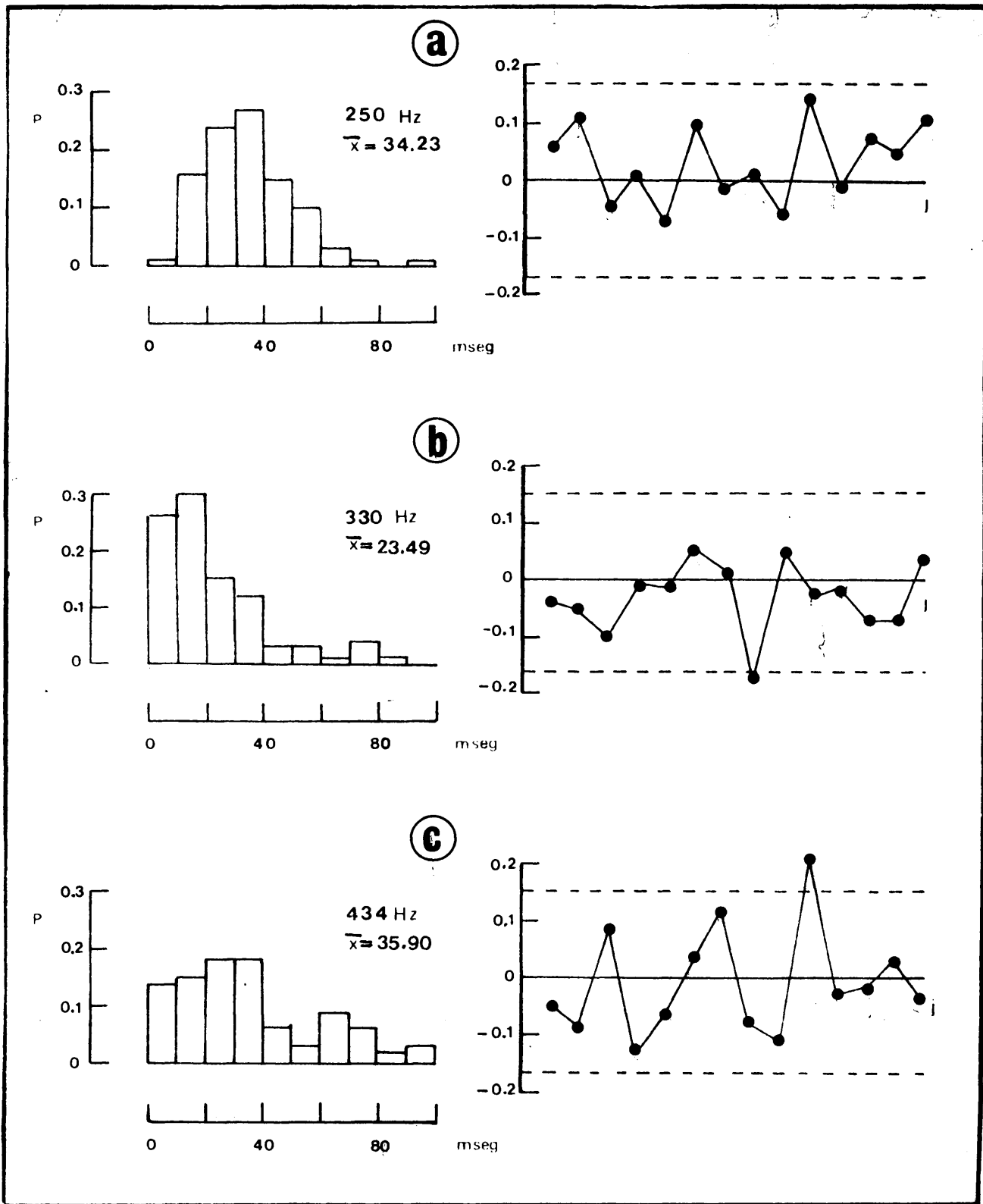


Fig. 21: Análisis de la secuencia temporal de potenciales dobles. Para cada frecuencia se presentan el histograma de intervalos (izquierda) y el correlograma serial (derecha).

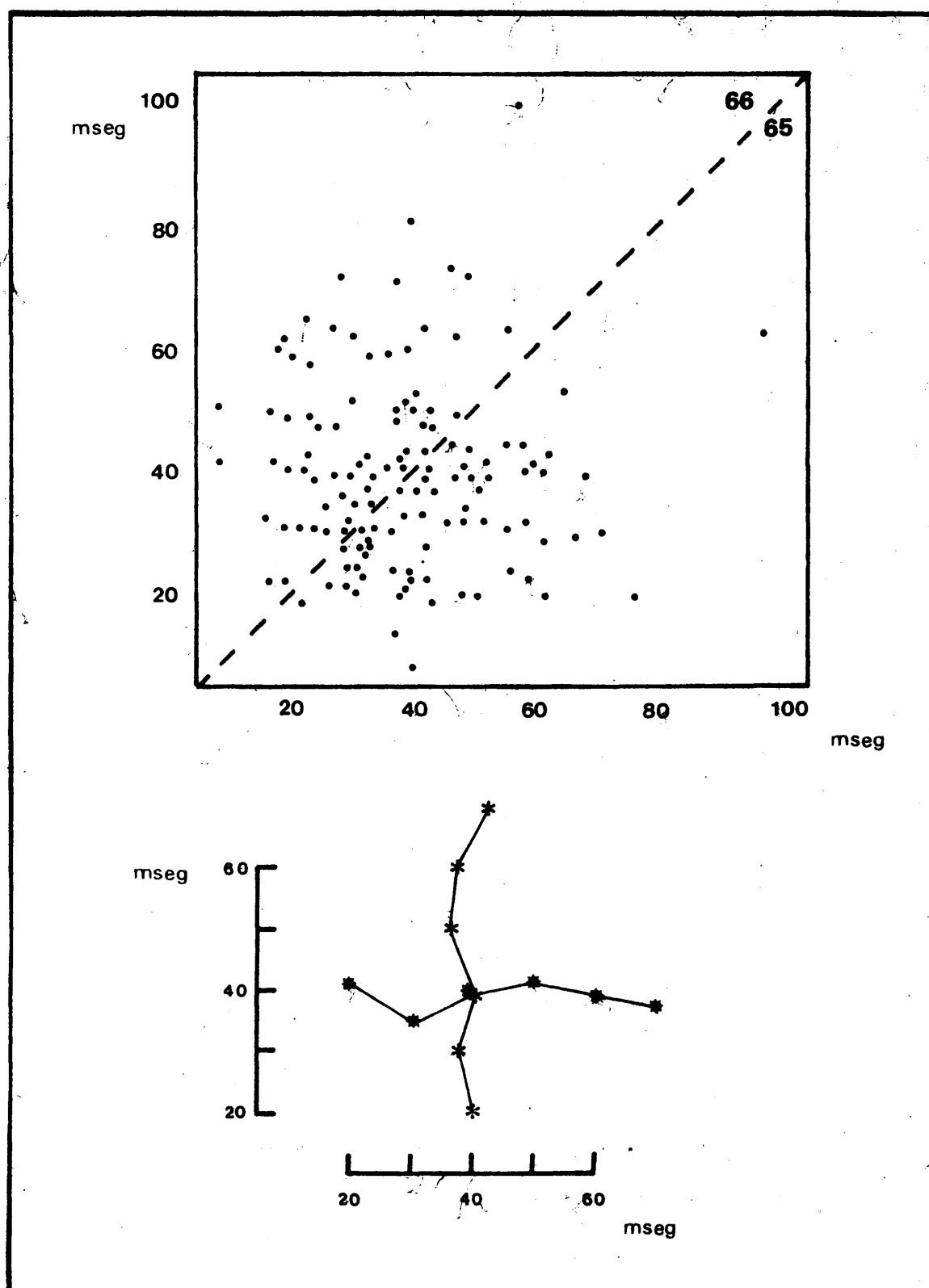


Fig. 22. Análisis de la secuencia temporal de potenciales dobles. Histograma de intervalos adyacentes e histograma de las medias entre filas y columnas. Frecuencia base: 250 Hz.

4. BLOQUEOS DE SERIES DE POTENCIALES DE ACCION SUCESIVOS

El último tipo de hallazgo atribuido a la neurona ganglionar fue la obtención dentro de una serie de potenciales de acción evocada por un tren continuo de estímulos periféricos, de bloqueos de potenciales sucesivos, es decir, de presentación de fallos de varios potenciales consecutivos dentro de la serie.

En la figura 23-a, se muestran algunos de estos bloqueos obtenidos en una fibra sometida a una estimulación de 500 Hz. Se encuentran reflejados en dicha figura fallos de un solo potencial dentro de la serie así como de tres, cuatro y cinco potenciales sucesivos. En el primero y segundo capítulos de resultados ya se señaló que la limitación de frecuencia en el ganglio raquídeo se efectuaba sobre la base de bloquearse alguno de los potenciales de acción de la descarga pero en estos casos se habían obtenido bloqueos en los que faltaba uno de cada dos potenciales o uno de cada cuatro, cinco, etc., no registrándose bloqueos de más de dos o tres potenciales seguidos.

En esta ocasión lo que se registra es un fenómeno diferente. Ante la serie de estímulos, la fibra responde siguiendo fielmente la estimulación hasta que comienzan a instaurarse bloqueos, separados por trozos de registro normal, cuya característica más destacada es el ser casi siempre de más de un potencial de acción y presentarse secuencialmente sobre una descarga que por otro lado sigue uno a uno al estímulo. En la figura 24 se presentan trozos de registro tomados a distintos tiempos desde el comienzo del estímulo correspondientes a la misma fibra de la figura 23 para que pueda apreciarse fácilmente la presentación secuencial de estos bloqueos largos.

Un hecho que llama la atención inmediatamente es la aparición dentro del bloqueo de potenciales de una depolarización concomitante de la fibra fácilmente evidenciada en los registros presentándose en la figura 23-b. Se aprecia que en cada

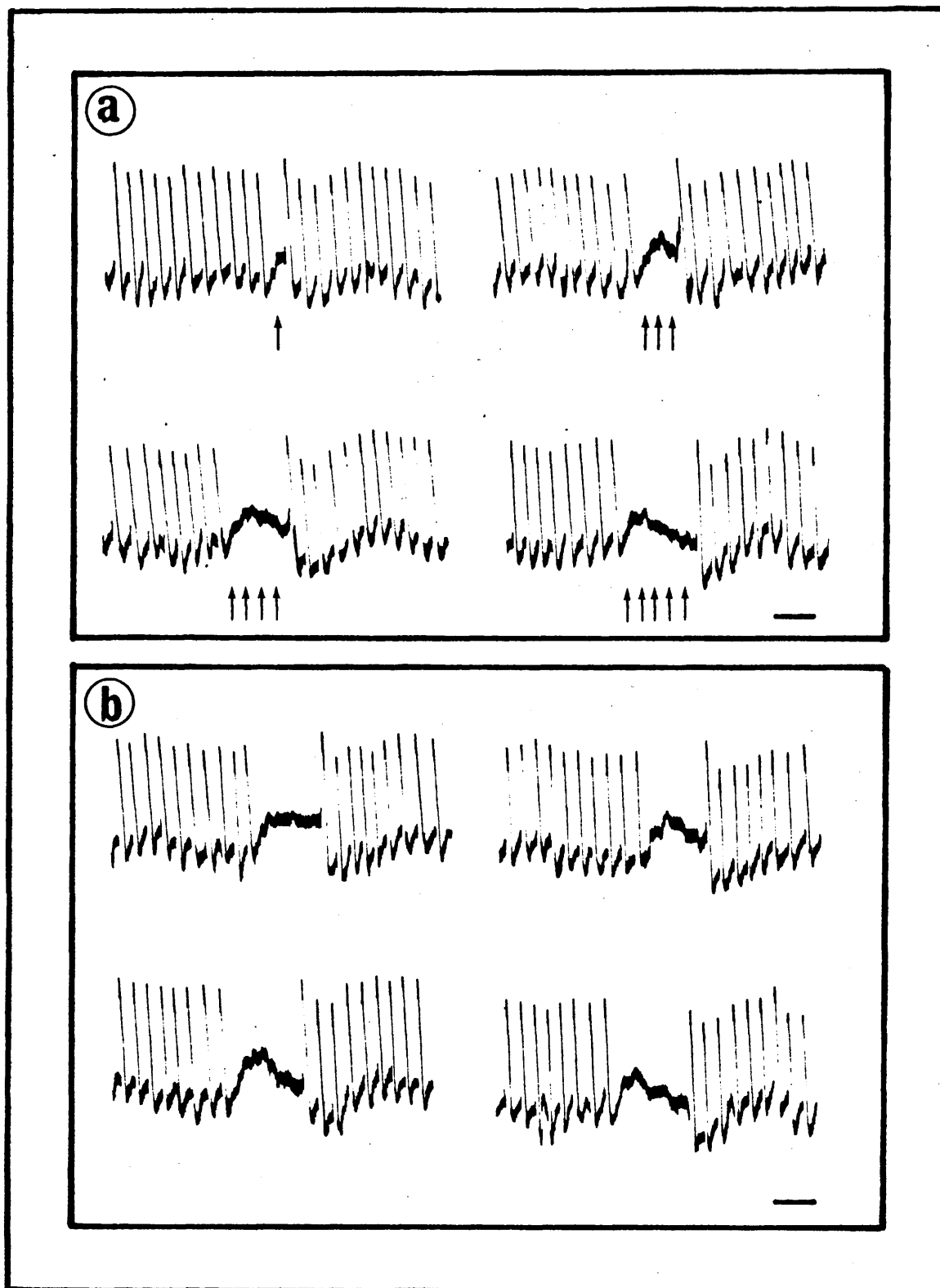


Fig. 23: a. Bloqueos de uno, tres, cuatro y cinco potenciales seguidos.
 b. Depolarizaciones concomitantes al bloqueo en la fibra estimulada.

Marcas de tiempo de 5 mseg.

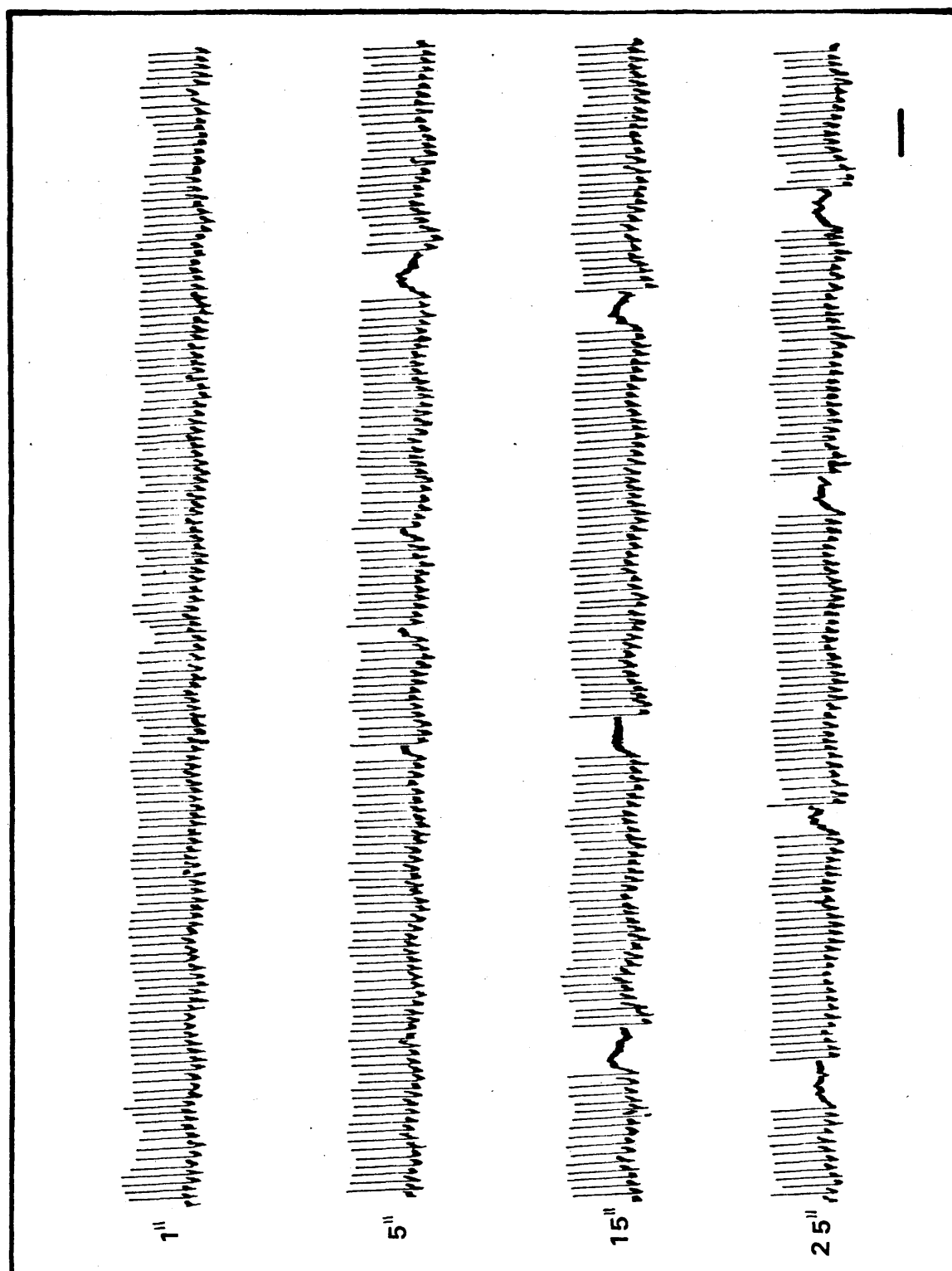


Fig. 24: Secuencia de bloqueos largos a distintos tiempos del inicio del estímulo. Marca de tiempo 10 mseg.

bloqueo el nivel de la línea base asciende por encima del nivel de partida de la descarga lo que expresa una depolarización de la fibra registrada electrotónicamente y de presentación simultánea con el bloqueo.

Se han obtenido bloqueos de este tipo en fibras sometidas a una estimulación cuya frecuencia oscilaba entre 370 y 500 Hz. En la Tabla III se resumen una serie de características encontradas en el estudio de una fibra sometida a esta estimulación. En primer lugar se observa que el número de bloqueos producidos es cada vez menor cuanto menor sea la frecuencia de estimulación pasando el número de potenciales de acción perdidos por bloqueo del 18,39 % a 500 Hz. al 1,12 % a 370 Hz. Paralelamente a esta observación se aprecia que el tiempo de latencia en instaurarse el primer bloqueo pasa de 4 segundos en 500 Hz. a 78 segundos en 370 Hz. Ambas observaciones están de acuerdo con que el fenómeno de bloqueos largos responde a una situación de fatiga, en función de la frecuencia de estimulación. Sin embargo llama la atención el hecho de que si bien cuanto menor sea la frecuencia de estímulo menos potenciales se bloquean y más tiempo hay que mantener el estímulo para que se produzcan los bloqueos, paradójicamente una vez instaurados éstos, son de más potenciales que a frecuencias de estimulación más altas. Así en la Tabla III se refleja como a 500 Hz. los bloqueos dominantes son de 4 a 6 potenciales por bloqueo mientras que a 370 Hz. lo son de 11 a 12 potenciales por bloqueo. Los registros que expresan esta situación se hallan recogidos en la figura 25 en donde se presentan bloqueos de 5, 9 y 11 potenciales a frecuencias de 500, 450 y 370 Hz. respectivamente mantenidas 5, 15 y 80 segundos. Por tanto el número total de bloqueos producidos en la serie es función directa de la frecuencia de estimulación pero tanto el tiempo de instauración de los mismos como el número de potenciales bloqueados englobados en cada bloqueo son funciones inversas de la frecuencia del estímulo.

Se ha estudiado también la secuencia de presentaciones

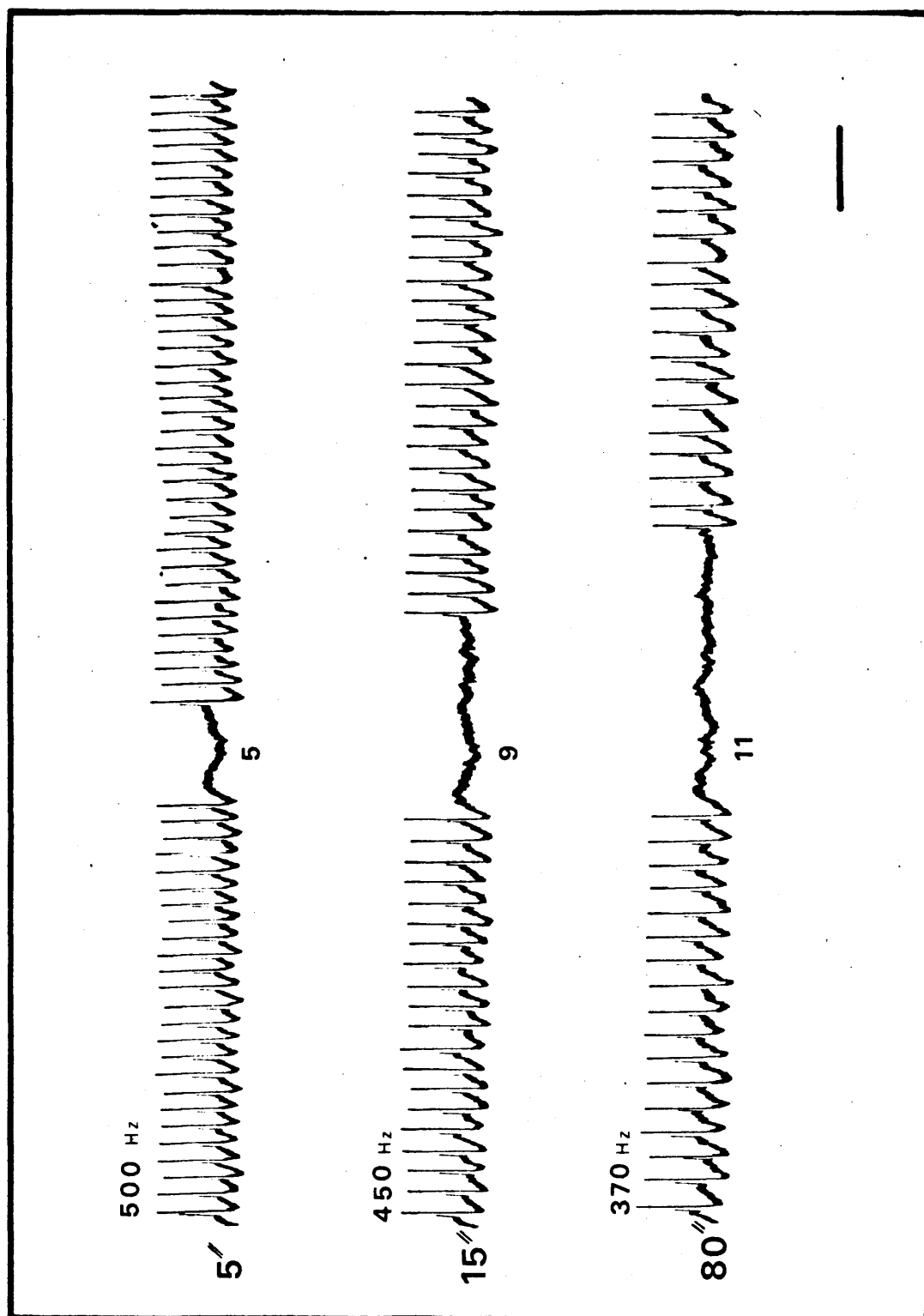


Fig. 25: Cantidad de potenciales perdidos por bloqueo según la frecuencia de estimulación y el tiempo desde el inicio de la estimulación. Marca de tiempo de 10 mseg.

T A B L A I I I

FRECUENCIA POTENCIALES ESTIMULO	PRODUCCION PRIMER BLOQUEO	NUMERO DE BLOQUEOS SEGUN EL NUMERO DE POTENCIALES PERDIDOS EN CADA BLOQUEO														
		(%)	(Seg.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
500	18'39		4	654	4	18	102	199	113	10	-	-	-	-	-	-
450	8'85		13	23	-	-	-	-	-	-	-	8	66	93	14	-
370	1'12		78	3	2	-	-	-	-	-	-	-	3	15	15	4

=====

de los bloqueos largos siguiendo el mismo análisis que con la secuencia de potenciales dobles. Las series se obtuvieron de registros de tres frecuencias distintas y tomando los intervalos de zonas estacionarias del mismo.

Los histogramas de intervalos (Fig. 26, izquierda) - difieren de los obtenidos con la secuencia de los potenciales dobles en que aquí existe una relación entre la frecuencia de estímulo y el intervalo medio entre bloqueos observándose que cuanto menor es la frecuencia basal mayor es dicho intervalo. Sin embargo, los correlogramas seriales indican (Fig. 26, derecha), que al igual que en el caso de los potenciales dobles no existe dependencia alguna ni tendencia cíclica en la presentación de los bloqueos. De igual modo, el histograma de intervalos adyacentes y su correspondiente histograma de medias entre filas y columnas (Fig. 27) insisten en la independencia en la presentación temporal de este fenómeno.

5. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Como premisas iniciales para la interpretación de los resultados expuestos en este capítulo hay que hacer hincapié en dos puntos fundamentales. Por un lado el hecho de haber atribuído a la neurona ganglionar el origen de los fenómenos descritos es evidentemente una apreciación indirecta basada por una parte en no haber obtenido nunca situaciones como las descritas cuando se registraba una fibra lineal en un tronco

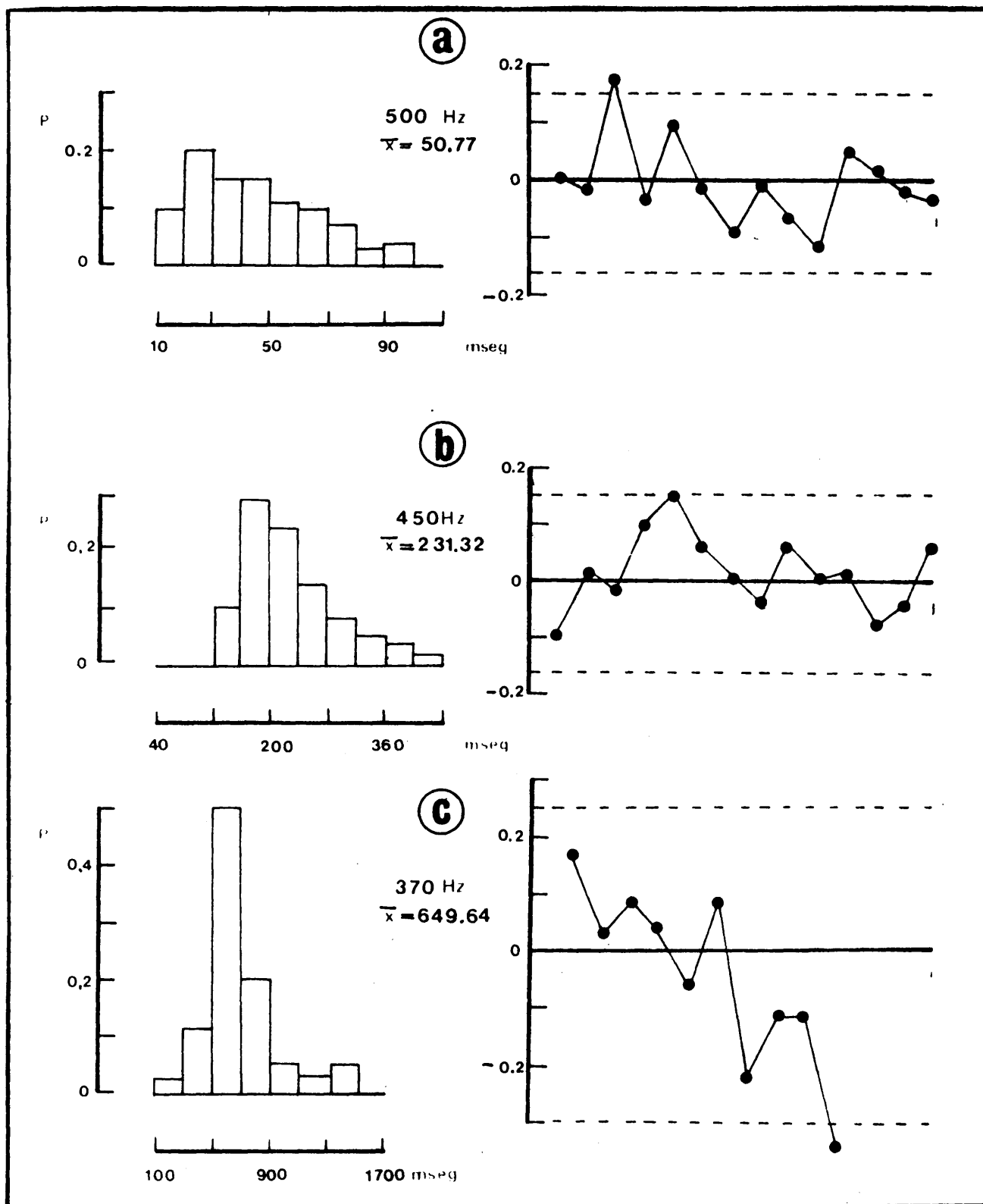


Fig. 26: Análisis de la secuencia temporal de bloques largos. Histograma de intervalos (izquierda) y correlograma serial (derecha).

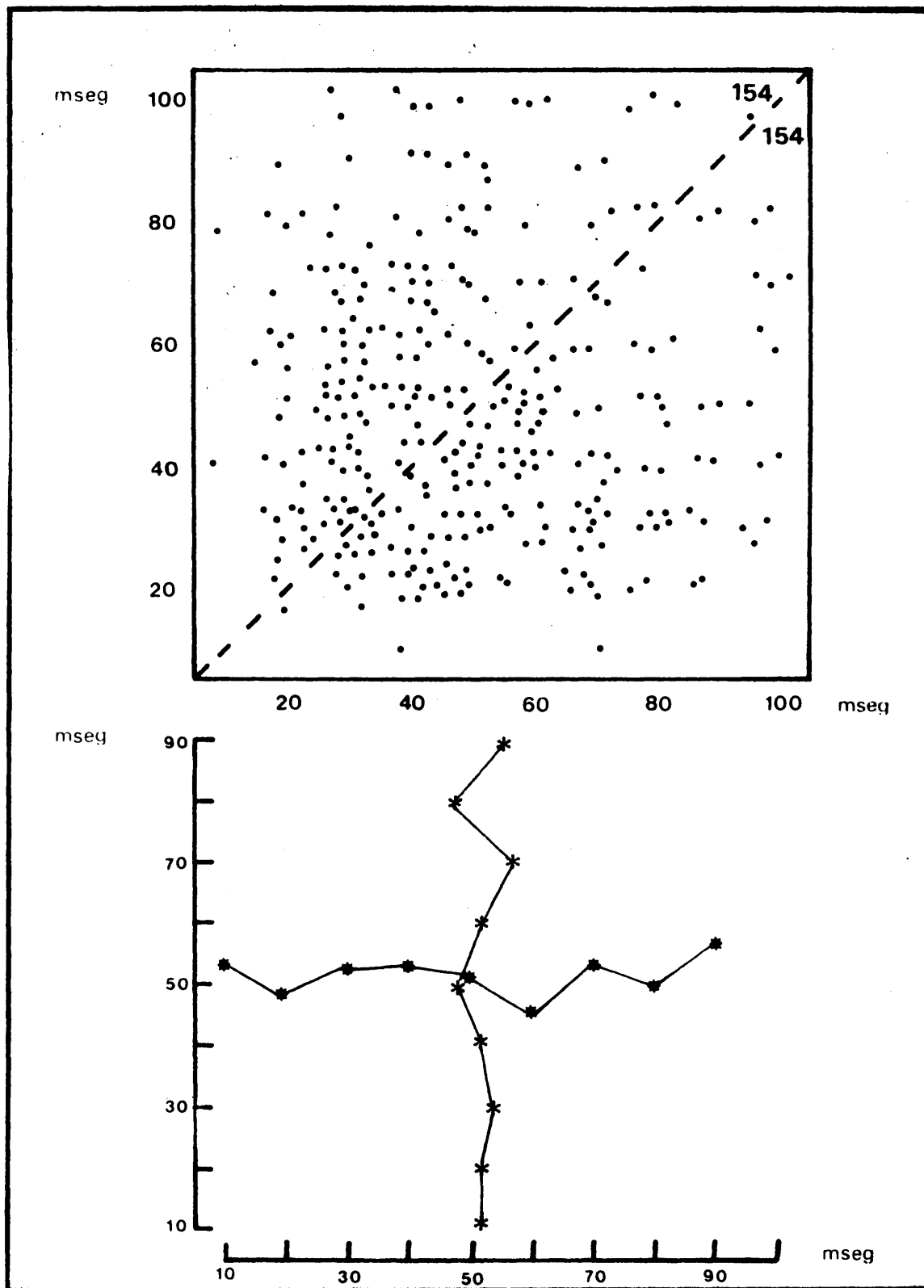


Fig. 27: Análisis de la secuencia temporal de bloqueos largos. Histograma de intervalos adyacentes e histograma de las medias entre sus filas y columnas. Frecuencia base 500 Hz.

nervioso y por otra parte en la descripción por otros autores de alguno de los fenómenos aquí reseñados, utilizando métodos intracelulares. Cabe por tanto pensar que la única causa posible de la producción de potenciales pequeños, dobles o bloqueos largos sea precisamente el ganglio raquídeo.

Por otra parte, aunque a título descriptivo se han diferenciado claramente los tres fenómenos, hay que hacer constatar que cualquiera de ellos indistintamente se obtuvo en registros en los que aparecían los otros dos. Naturalmente esta superposición de hechos debe entenderse en aquellos casos que en razón de la frecuencia de estimulación cabía tal situación. Haciendo notar pues que la presentación de uno de los fenómenos no excluía la obtención de cualquiera de los otros se puede - afirmar que la producción de potenciales pequeños era un fenómeno que aparecía a baja frecuencia de descarga y se mantenía hasta las frecuencias más altas, que la producción de potenciales dobles tenía lugar en una estrecha banda de frecuencias que oscilaba entre los 250 y los 450 Hz. y que la aparición de los bloqueos largos era una situación de ocurrencia casi exclusiva a partir de los 370 ó 400 Hz. Hechas estas aclaraciones se posee ya una base inicial para la interpretación de los resultados.

Es evidente, en primer lugar, que cualquiera de los fenómenos descritos responde a una situación de fatiga en la excitabilidad de la neurona ganglionar. Apoyan esta interpretación el que en cualquier caso los fenómenos se produzcan o a valores altos de frecuencia o a valores medios pero mantenidos durante algunos segundos, añadiéndose a este hecho el que la secuencia de presentaciones no sea ni cíclica ni dependiente lo que aboga aún más por una génesis no exógena que pudiera condicionar patrones con alguna tendencia.

A baja frecuencia de estimulación solo aparece como

fenómeno llamativo la presencia de potenciales de menor tamaño sin alteraciones en el ritmo de conducción. Se interpretan estos potenciales como el resultado de pasar un potencial aferente a través de una bifurcación que no esté absolutamente en nivel de reposo en lo que a su potencial de membrana se refiere sino ligeramente depolarizada como residuo de activaciones anteriores. Ello solo es posible si el soma ganglionar tarda más tiempo en recuperarse que la fibra aferente por lo que la depolarización residual del soma condiciona en esta primera fase uno o varios potenciales de acción más pequeños.

Si el nivel de fatiga y consecuentemente de lentitud en la repolarización del soma es mayor aún, o si el ritmo de conducción aumenta puede disociarse la activación de la fibra de la activación del soma dando lugar a que esta segunda activación reestímule la fibra a nivel de su bifurcación generando un nuevo potencial autógeno que viaja por la fibra en sus dos sentidos, chocando por un lado con el siguiente potencial aferente y dando lugar por la otra rama al fenómeno del potencial doble antes descrito.

Pero si la frecuencia de activación es alta y el nivel de fatiga grande puede llegar a suceder que la neurona se depolarice casi totalmente (depolarización registrable electrotónicamente en la fibra) y bloquee totalmente durante algunos milisegundos, hasta su recuperación total, toda conducción aferente dando lugar a bloqueos de potenciales consecutivos y de larga duración. Este sería un caso extremo de los "bursts" de potenciales pequeños sucesivos.

Sobre esta base interpretativa, planteada en líneas muy generales, se comentarán más ampliamente estos fenómenos en la sección dedicada a discusión de los resultados.

Capítulo IV. OBSERVACIONES MORFOLOGICAS EN LOS
GANGLIOS RAQUIDEOS

1. MICROSCOPIA OPTICA

Los controles morfológicos con microscopia óptica se plantearon sobre la base de comprobar la posible existencia de estructuras convergentes sobre la neurona ganglionar realizando observaciones en tres etapas del desarrollo evolutivo de los ganglios: embriones, animales recién nacidos y adultos.

1.A. Material embrionario

En nuestras preparaciones realizadas todas ellas con el método de Golgi no ha sido posible detectar la presencia de fibras eferentes sobre el ganglio raquídeo ni estructuras pericelulares. Las neuronas se encontraban en su mayor parte en la fase de neuroblasto bipolar (Fig. 28-a) aunque se localizaron algunas en fases más avanzadas. En la figura 28-b, se observa una neurona ya en situación pseudomonopolar, encontrándose otras en estadios intermedios tales como el neuroblasto intermediario presentado en la figura 28-c.



Fig. 28. Ganglios raquídeos de embrión de gato.

a. Vista de conjunto del ganglio raquídeo situado sobre la médula espinal. Se aprecian los neuroblastos bipolares en el ganglio.

b. Neuroblasto pseudomonopolar (flecha) rodeado de neuroblastos bipolares.

c. Neuroblasto intermediario.

Método de Golgi. Marcos de 100 μ en a y de 50 μ en b y c.

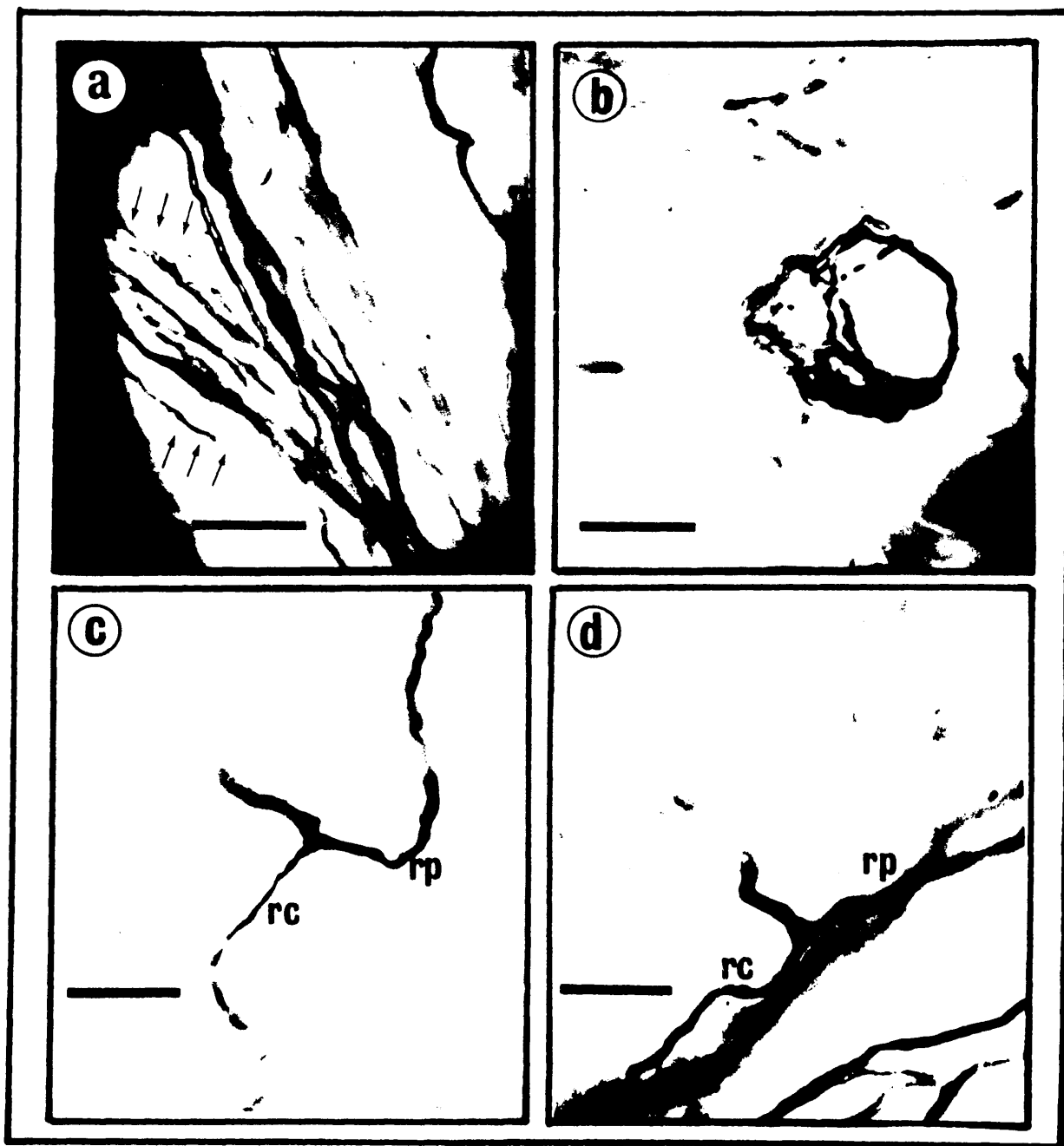


Fig. 29. Ganglios raquídeos de gato recién nacido.
 a. Fascículo de fibras que penetran en el ganglio desde la cápsula.
 b. Estructura pericelular.
 c. y d. Bifurcaciones en T de la neurona ganglionar. rc: rama central, rp: rama periférica.
 Método de Golgi. Marcos de 20 μ . en todas las figuras.

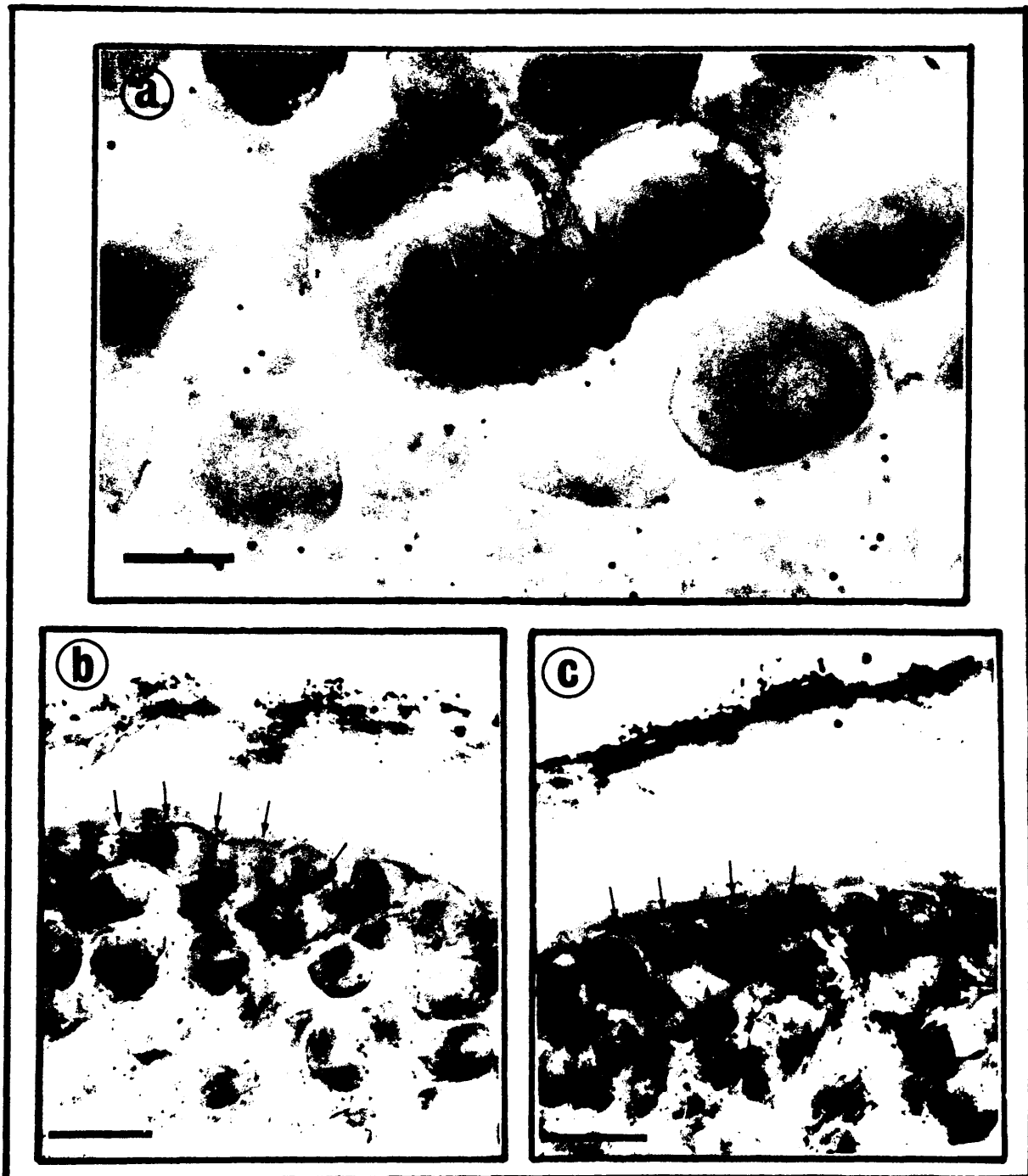


Fig. 30. Ganglios raquídeos de gato recién nacido.

a. Ovillos pericelulares.

b. Fibra periférica del ganglio que termina en un ovillo.

c. Fibra periférica del ganglio.

Método de Cajal. Marcas de 20 μ en a y de 50 μ en b y c.

1.B. Material de recién nacido

Las observaciones más importantes realizadas en las preparaciones teñidas con el método de Golgi se hayan reflejadas en la figura 29. En a se observa un fascículo de fibras que penetran en el interior del ganglio desde la cápsula conjuntiva ganglionar y se pierden en el espesor del mismo sin que se pudiera observar su destino final. En b se ha teñido una estructura pericelular que pudiera corresponder a un ovillo o a otra arborización de las clásicamente descritas. Finalmente en c y d se presentan dos bifurcaciones en T de la neurona ganglionar para comprobar el diferente calibre de las ramas central y periférica de la bifurcación en las que constantemente es más gruesa la periférica.

Con el método del nitrato de plata de Cajal y en ganglios de animal recién nacido se han teñido las estructuras pericelulares. En la figura 30-a, se presentan dos neuronas próximas, cada una rodeada por un ovillo de aspecto similar a los denominados ovillos de Dogiel. En b y c y a menor aumento, se observan finas fibras de situación periférica al ganglio y que penetran en el espesor del mismo para terminar en algún caso envolviendo una neurona. Así pues, en este tipo de preparaciones se confirman las observaciones de estructuras pericelulares aunque es preciso señalar que las imágenes de arborizaciones se han presentado en muy pequeño porcentaje respecto del total de neuronas observadas.

1.C. Material adulto

No se han detectado en ganglios adultos estructuras pericelulares ni con el método de Golgi ni con el de Bielchowski. Tan solo con el proceder del nitrato de plata de Cajal se con-

siguieron en alguna ocasión imágenes de ovillos y arborizaciones pericelulares de características similares a las anteriormente descritas en los ganglios de animales recién nacidos.

2. MICROSCOPIA ELECTRONICA

En el estudio realizado con el microscopio electrónico se han obtenido una serie de imágenes que confirman los resultados publicados hasta ahora acerca de la ultraestructura de ganglio raquídeo.

En la figura 31 se presenta una vista de conjunto de una porción del soma neuronal, su cápsula de células satélites y el conjuntivo intersticial. En el citoplasma neuronal se aprecian mitocondrias, granos densos de pigmento y ribosomas mientras que en las células satélites llama la atención su núcleo redondeado, a veces indentado y un citoplasma no muy rico en orgánulos. Por fuera de la cápsula se sitúan fibras de colágeno, fibroblastos y otras estructuras de origen mesenquimal (capilares, vasos, etc.).

Las células satélites se imbrican entre sí mediante numerosas interdigitaciones conformando un estuche cerrado alrededor de la neurona. En la figura 32 a y b se recogen dos imágenes de dichas imbricaciones entre las células satélites sin que en ningún caso se hayan detectado estructuras especializadas que denoten algún tipo de contacto entre las membranas de



Fig. 31. Ganglio raquídeo de gato adulto. (x 4.500). n: neurona ganglionar. cs: células satélites. co: conjuntivo intersticial.

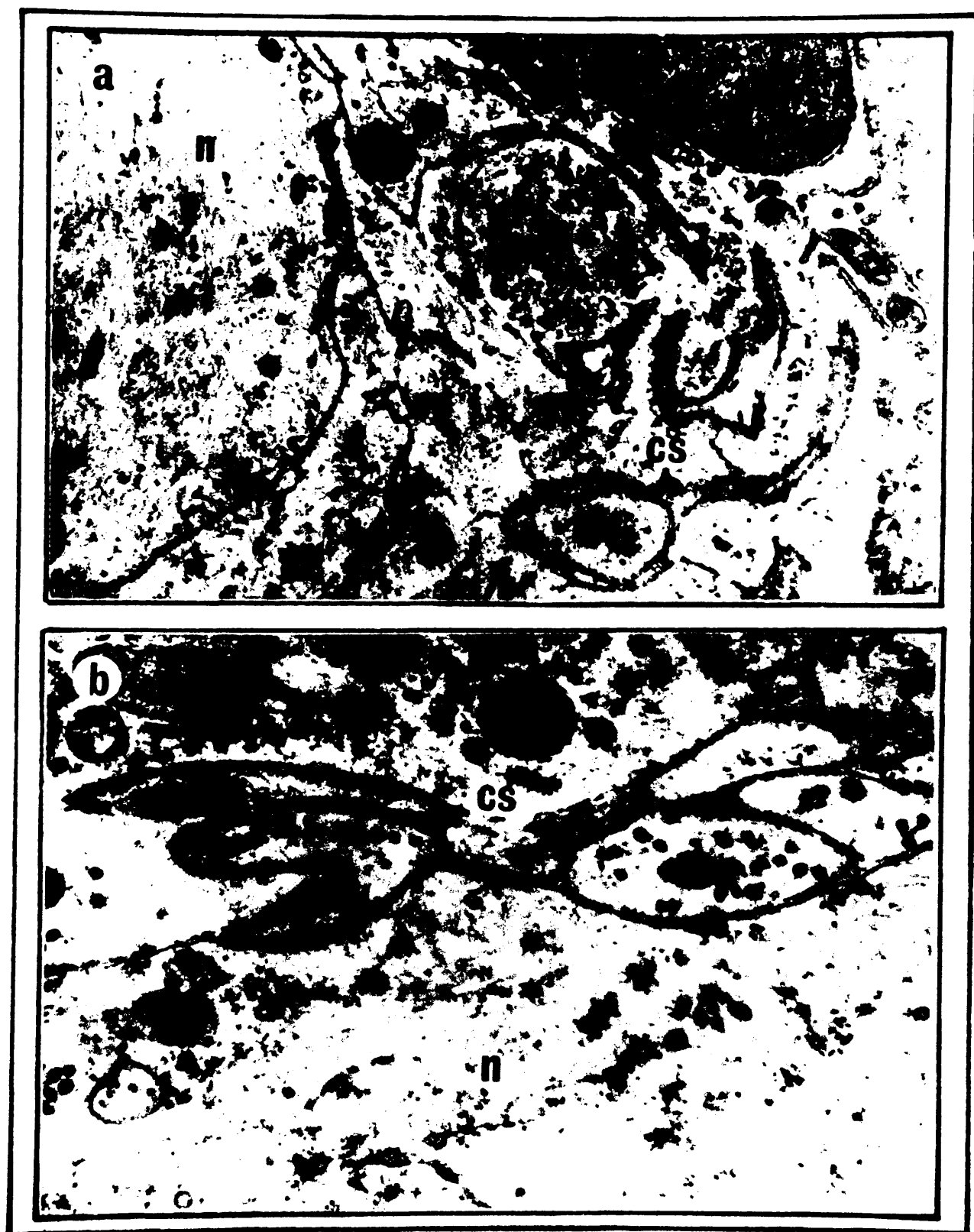
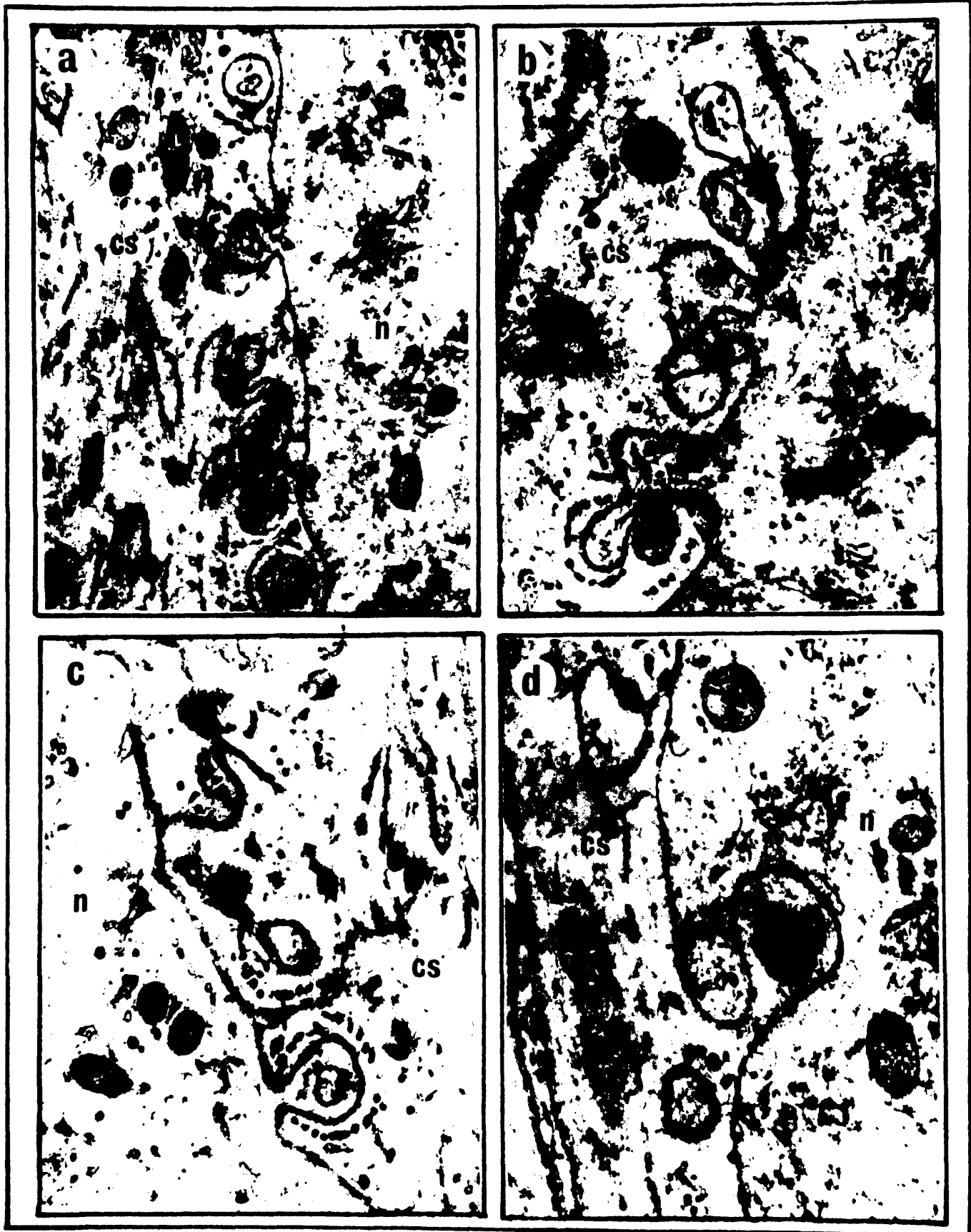


Fig. 32. Ganglio raquídeo de gato adulto. Se observan las interdigitaciones entre las células satélites. n: neurona ganglionar. cs: células satélites. (x 13.500 en a y x 22.500 en b).



ig. 33: Ganglio raquídeo de gato adulto. Se observan las indentaciones de la interfase entre la neurona ganglionar (n) y las células satélites (cs). (x17.000 en a y x22.500 en b, c y d).

las células satélites, las cuales siempre delimitan un pequeño espacio intercelular.

Las células satélites presentan asimismo una complicada relación morfológica con la neurona ganglionar. El citoplasma neuronal emite prolongaciones que indentan el soma de las células satélites (Fig. 33 a, b y c) en donde a veces aparece una corona de vesículas que provienen de cisternas del retículo endoplasmático de la célula satélite. En ocasiones es ésta última la que emite prolongaciones hacia el citoplasma neuronal (Fig. 33 d). El estudio detallado de estas indentaciones no ha revelado la presencia de ningún tipo de contactos específicos de membrana o estructuras similares entre células satélites y neuronas limitándose a estas prolongaciones que aparentan ser más bien, lugares de intercambio o de fijación celular, debido a la presencia de las vesículas. La interfase célula satélite-neurona forma una banda clara y continua aunque de pequeño espesor.

Finalmente hay que señalar que no se han observado en nuestras preparaciones imágenes sugestivas de contactos sinápticos ni de otro tipo entre estructuras capsulares o de origen exógeno y las neuronas ganglionares.

3. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Como resumen e interpretación de estos resultados puede afirmarse que nuestros datos corroboran el estado actual del

conocimiento acerca de la morfología y ultraestructura de los ganglios raquídeos. Con microscopia óptica aparecen fibras exógenas y estructuras pericelulares que no pueden tajantemente ser achacadas a elementos degenerativos o regenerativos y que aparecen tanto en el recién nacido como en el adulto. Con microscopia electrónica, por el contrario no se ha podido detectar la presencia de dichas fibras y la membrana neuronal no presenta especializaciones estructurales que sugieran la existencia de terminaciones sinápticas de ningún tipo. Lamentablemente nuestros resultados morfológicos no esclarecen el problema de las arborizaciones pericelulares pero, por otra parte, nuestras observaciones solo estaban planteadas como simples corroboraciones en su caso de las descripciones clásicas sin pretender profundizar en ellas.

Capítulo V. CONVERGENCIA FUNCIONAL SOBRE EL
GANGLIO RAQUIDEO

1. TECNICA

Para el estudio de los posibles fenómenos de convergen-
cia sobre el ganglio raquídeo se empleó el siguiente diseño ex-
perimental: se identificaba una sola fibra funcional en raíz dor-
sal entre ganglio y médula y se cortaba centralmente, obtenién-
dose como patrón de descarga aferente bien la descarga espontá-
nea de esa fibra o bien la descarga provocada por su estimulació
natural cutánea. Una vez conseguido un registro unitario y esta-
ble de esa fibra que se utilizaba como control se pasaba a esti-
mular diversas estructuras de las que en principio pudieran par-
tir supuestas eferencias sobre el ganglio raquídeo. Las estruc-
turas estimuladas fueron: el resto de la raíz dorsal en donde
se había obtenido la fibra registrada, pequeños fascículos se-
parados de dicha raíz, la unión de esa raíz dorsal con la méd
espinal y finalmente la propia médula espinal mediante la inser-
ción intramedular de un electrodo de estímulo a distintas profun-
didades de la superficie de la médula. El estudio se verificaba
entonces sobre las posibles modificaciones que el estímulo hu-
biera introducido bien en la frecuencia media de la descarga con-
trol o bien en el patrón de presentaciones temporales de dicha
descarga. Se utilizaron tres tipos distintos de estímulo: tre-
nes continuos de 10 a 50 pulsos por segundo mantenidos de 15 a

60 segundos, estímulos simples a razón de un pulso por segundo y trenes de alta frecuencia (200 Hz.) y corta duración (20 mseg.) aplicados cada segundo.

El total de fibras analizadas mediante esta técnica fue de 36 de las cuales se obtuvieron modificaciones de la descarga control en uno u otro sentido en 19 (52,77%) mientras que en las 17 restantes (47,22%) el patrón de descarga control no se modificó en absoluto con la estimulación.

2. MODIFICACIONES DE LA DESCARGA AFERENTE POR ESTIMULO CENTRIFUGO

2.A. Aumentos de frecuencia

En seis fibras del total de unidades estudiadas, la aplicación del estímulo se tradujo en aumentos de la frecuencia de descarga aferente. Ello representa el 31,57 % de las fibras en las que se obtuvo algún tipo de modificación y el 16,66 % del total de fibras estudiadas. En la figura 34 se hallan representados los niveles de frecuencia media de descarga de dos de dichas fibras con estimulación intramedular en tren continuo de 50 Hz. En ambos casos los niveles de descarga control previa a la estimulación eran estacionarios así como los niveles posteriores a la misma, retornando la fibra tras el estímulo a su frecuencia basal previa. Sin embargo puede fácilmente apreciarse cómo tanto

en una como en otra fibra la presencia de la estimulación eleva significativamente el nivel de la descarga basal, en el primer caso de 30 impulsos por segundo hasta casi 50 impulsos por segundo y en la segunda fibra de 50 a 80 impulsos por segundo. Si bien en ambos casos se trataba de aumentos de frecuencia provocados por el estímulo sobre una descarga basal estacionaria, en la figura 35 se representa la frecuencia media de otra fibra en la cual el estímulo intramedular en tren continuo de 20 Hz. provocaba la descarga de la fibra partiendo de un nivel inicial silente. En efecto, la fibra no presentaba descarga alguna antes de la aplicación del primer tren de estímulos pero al presentarse éstos comenzaba a disparar a 10-12 impulsos por segundo mientras duraba el estímulo para estacionarse en 5 impulsos por segundo al cesar la estimulación e incluso (tercer y cuarto periodos de estimulación de la figura 35) retornar al nivel basal cero, pero volviendo a descargar al aplicar un nuevo estímulo.

Este mismo fenómeno se presentó en fibras con estimulación centrífuga de raíz dorsal tanto con trenes de estímulo de un Hz. como con trenes de alta frecuencia y corta duración aplicados cada segundo. Las figuras 36 y 37 presentan dos momentos del registro obtenido de una fibra mientras se estimulaba el resto de la raíz dorsal. En la figura 36 se observa cómo la fibra es inicialmente silente y solo tras 30 segundos de estimulación a un Hz. comienza lentamente a descargar hasta alcanzar una frecuencia de casi 30 impulsos por segundo. En la parte superior de dicha figura se presentan dos trozos de registro tomados en los lugares marcados como A y B en la gráfica de frecuencia.

Esta misma fibra no mantuvo su descarga conseguida tras la estimulación sino que lentamente comenzó a decaer hasta volverse a hacer silente. Esto se ha presentado en la figura 37, continuación de la figura 36, apreciándose como la frecuencia decae hasta cero, momento en el que al aplicar nueva estimulación en el resto de la raíz dorsal la fibra recupera de nuevo su descarga conseguida tras el primer estímulo. Al igual que en la anterior

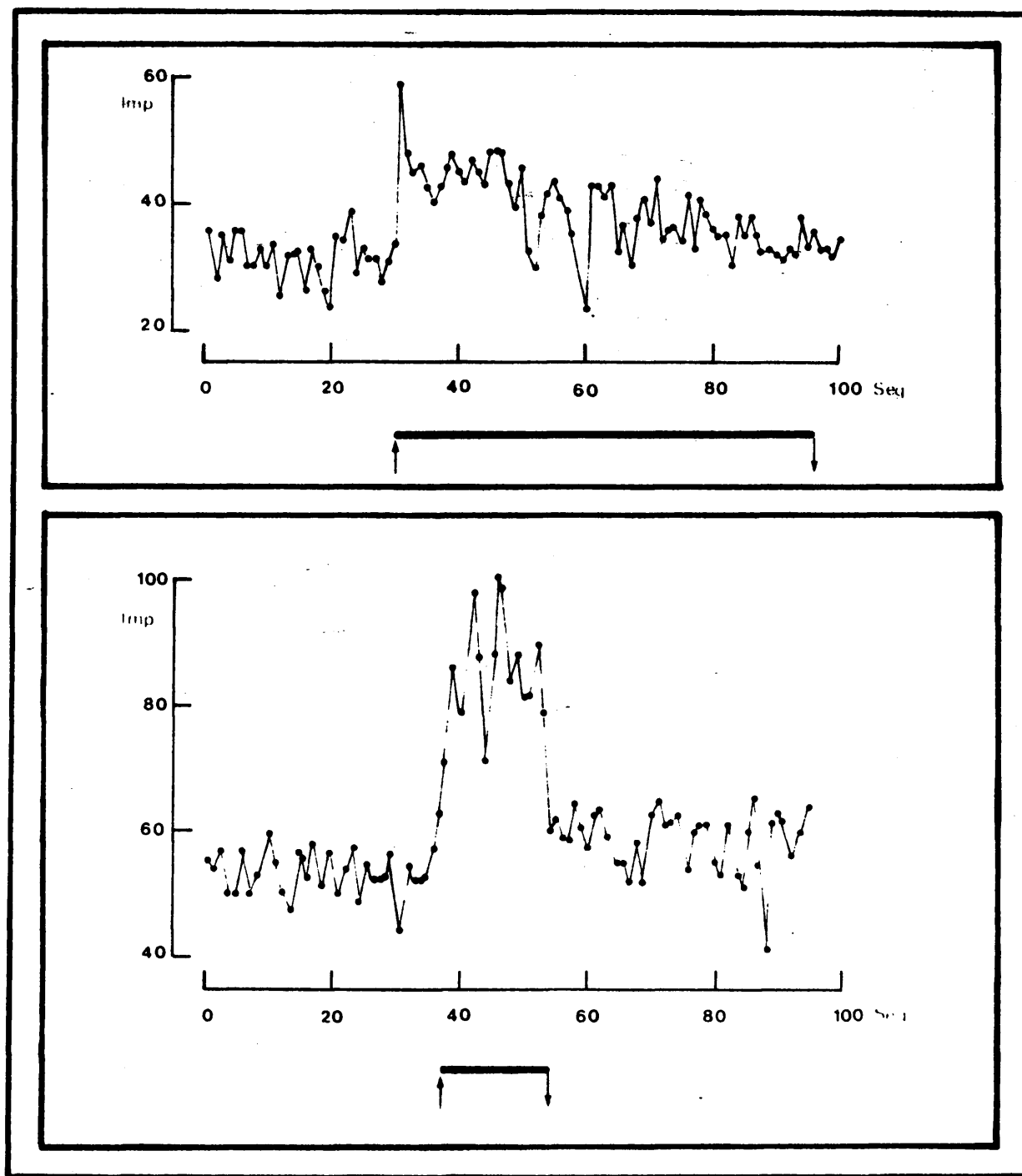


Fig. 34. Aumentos de la frecuencia de descarga de dos fibras aferentes por estímulo de la médula espinal.

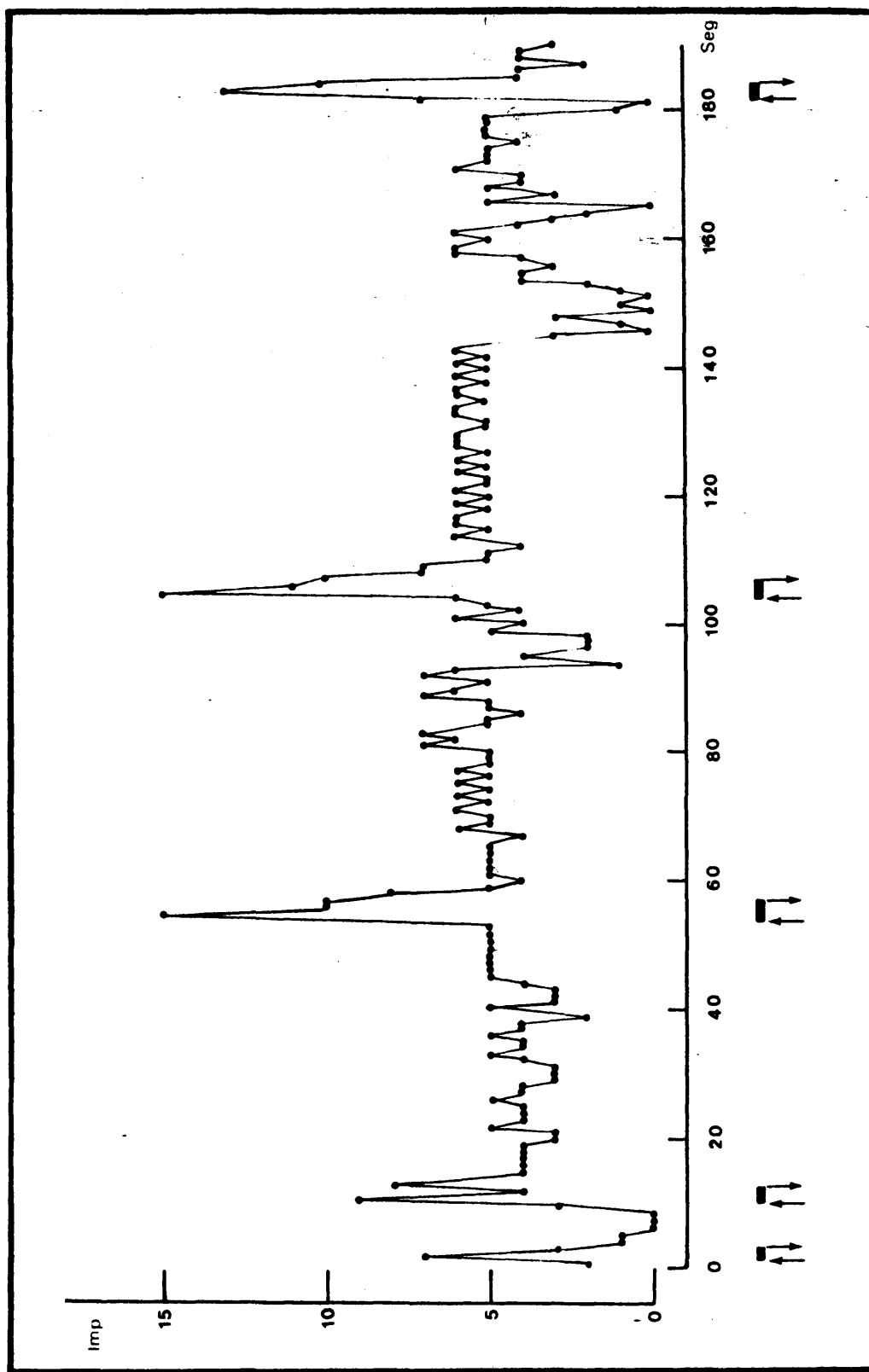


Fig. 35. Aumentos de la frecuencia de descarga de una fibra aferente por estímulo centrífugo de la raíz dorsal.

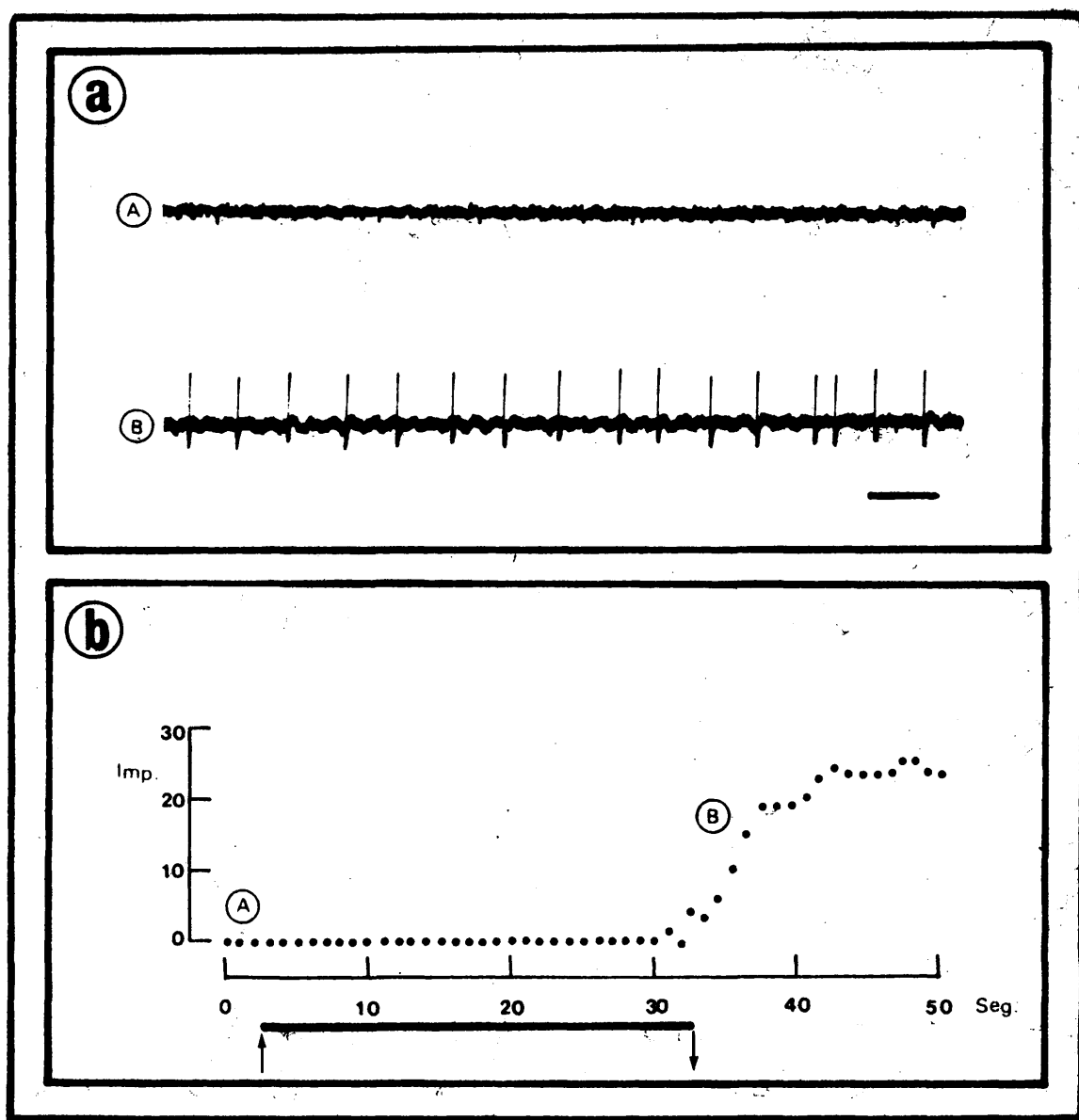


Fig. 36. Aumento de la frecuencia de descarga de una fibra aferente que era silente antes de comenzar el estímulo. Los registros corresponden a las zonas A y B de la gráfica de frecuencia. Marca de tiempo de 100 mseg.

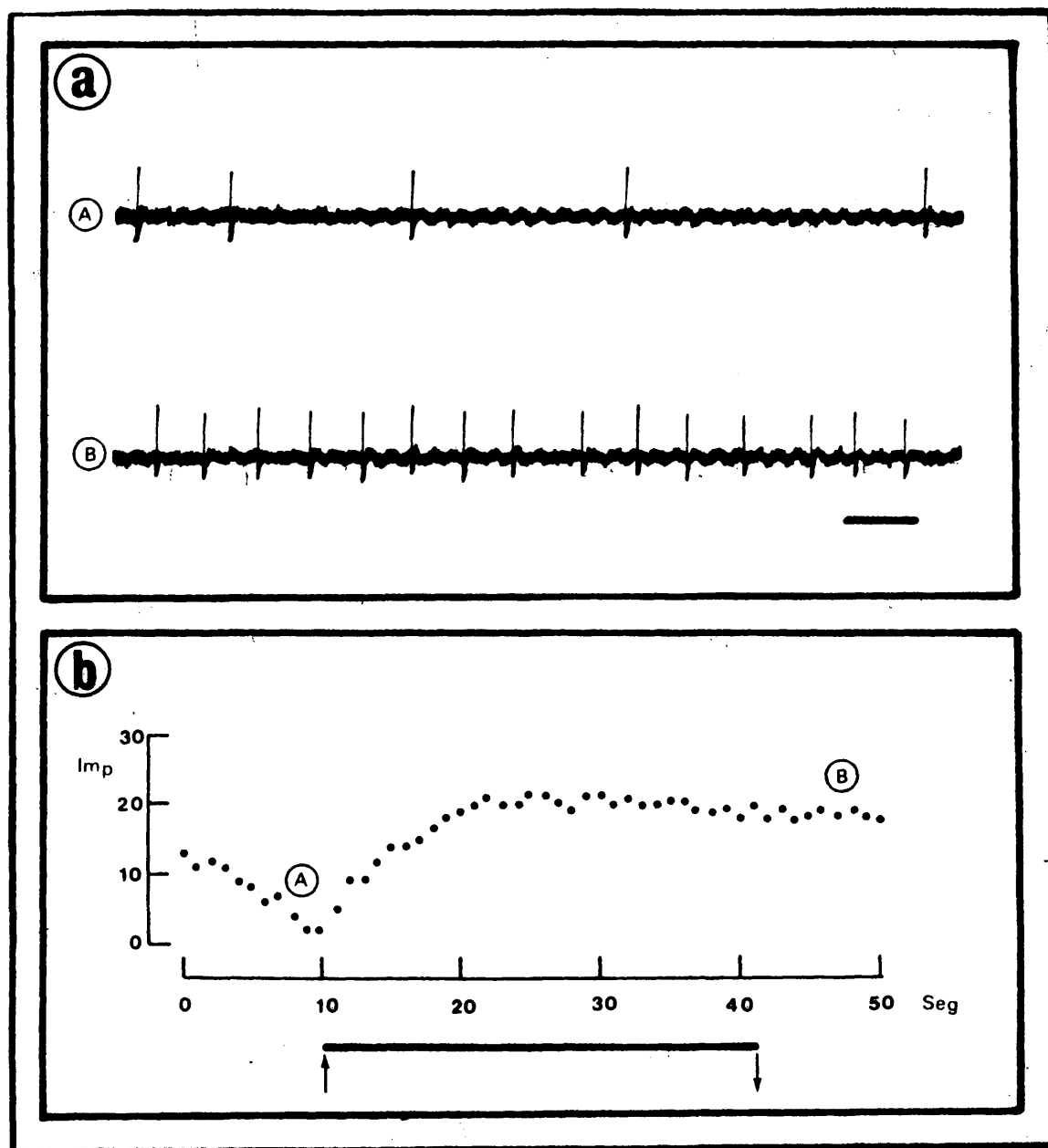


Fig. 37. Recuperación del nivel de descarga de una fibra aferente por estímulo de la raíz dorsal. Los registros corresponden a las zonas A y B de la gráfica de frecuencia. Marca de tiempo de 100 mseg.

figura los registros que se presentan corresponden a las zonas A y B de la gráfica de frecuencia.

Así pues los aumentos de frecuencia obtenidos se produjeron tanto ante estímulo intramedular como de raíz dorsal y con cualquiera de los tres patrones de estimulación empleados. Además, se presentaron bien aumentos de frecuencia sobre descargas basales estacionarias o bien comienzos de actividad en fibras inicialmente silentes.

2.B. Disminuciones de frecuencia

Disminuciones de la frecuencia de descarga se obtuvieron en seis fibras, es decir, en 16,66 % del total estudiado y en el 31,57% de las fibras que presentaron alguna modificación.

En primer lugar hay que reseñar que no se obtuvo ninguna disminución de frecuencia mediante estimulación intramedular y que por lo tanto todas las caídas del nivel de descarga fueron evocadas con estímulo del resto de la raíz dorsal en donde estaba la fibra registrada.

En la figura 38 se presenta una gráfica de frecuencia media de una de estas disminuciones del nivel de descarga. Se observa que la fibra que presentaba una frecuencia estacionaria pre-estimulación de 30-31 impulsos por segundo, desciende su nivel de disparo a 28-29 impulsos por segundo al aplicar un estímulo en tren continuo a 50 Hz., descenso que se mantiene mientras dura la estimulación, recuperando al finalizar ésta su nivel estacionario previo a la aplicación del estímulo. De todas formas se hace notar el que el descenso, si bien es significativo respecto a la descarga basal, es de muy pequeña amplitud en cuanto

al número de potenciales perdidos por segundo.

Más evidente es el descenso en la frecuencia de disparo de la unidad presentada en la figura 39. En la gráfica de frecuencia media (Fig. 39-b) se aprecia que la fibra que disparaba a unos 15 impulsos por segundo (registro A) comienza a descender su nivel de descarga al aplicar al resto de la raíz dorsal un estímulo de un Hz. mantenido durante 15 segundos. El descenso es de tal magnitud que la fibra llega a quedar silente, recuperándose muy lentamente (registro B) su nivel original de frecuencia de descarga al finalizar la estimulación.

En resumen, se hace constar que se han obtenido descensos del nivel basal de disparo de fibras aferentes mediante la estimulación centrífuga del resto de la raíz dorsal sin haberse evidenciado dichos descensos en estimulaciones intramedulares. De todas formas, las caídas de frecuencia obtenidas en algunos casos, aunque significativas respecto de la descarga estacionaria pre-estímulo, eran de muy pequeña amplitud.

2.C. Desincronizaciones de la descarga

En cuatro fibras (11,11 % del total y 21,05% de las fibras con variaciones), se obtuvieron alteraciones profundas en el patrón de presentaciones temporales de los potenciales de la descarga aferente pudiendo hablarse de que el estímulo desincronizaba de modo completo descargas regulares.

Todas las desincronizaciones se produjeron ante estímulo de la raíz dorsal y en ningún caso por estímulo intramedular. Las desincronizaciones obtenidas lo fueron ante cualquiera de los tres patrones de estimulación empleados.

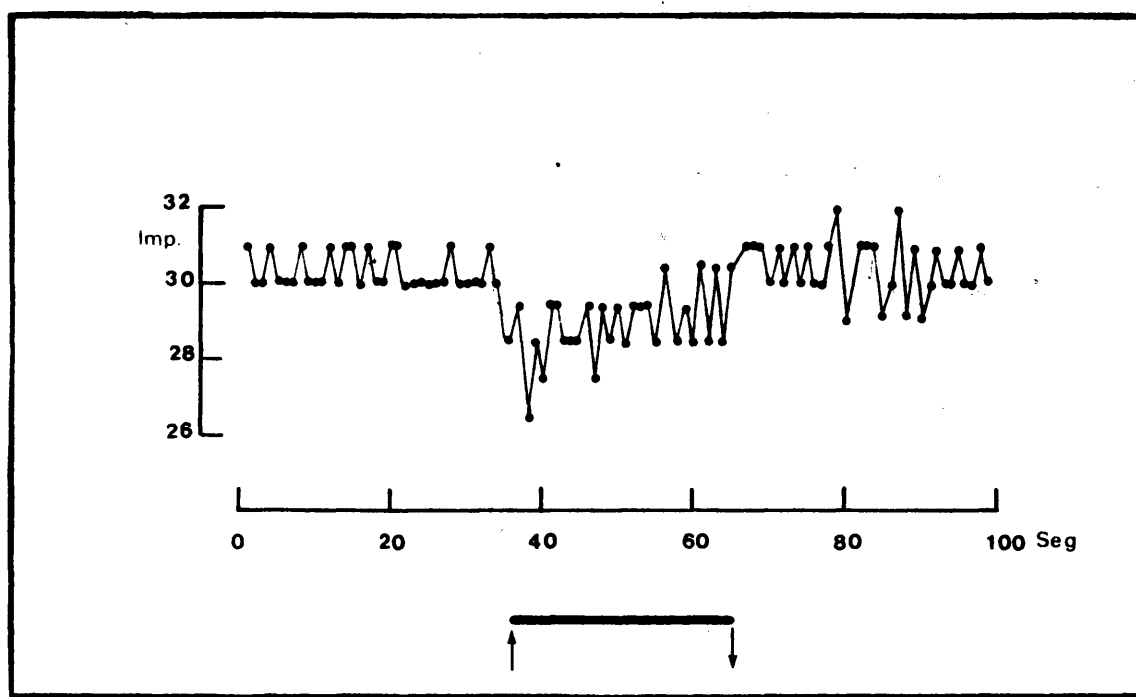


Fig. 38. Disminución de la frecuencia de descarga de una fibra aferente por estímulo de la raíz dorsal.

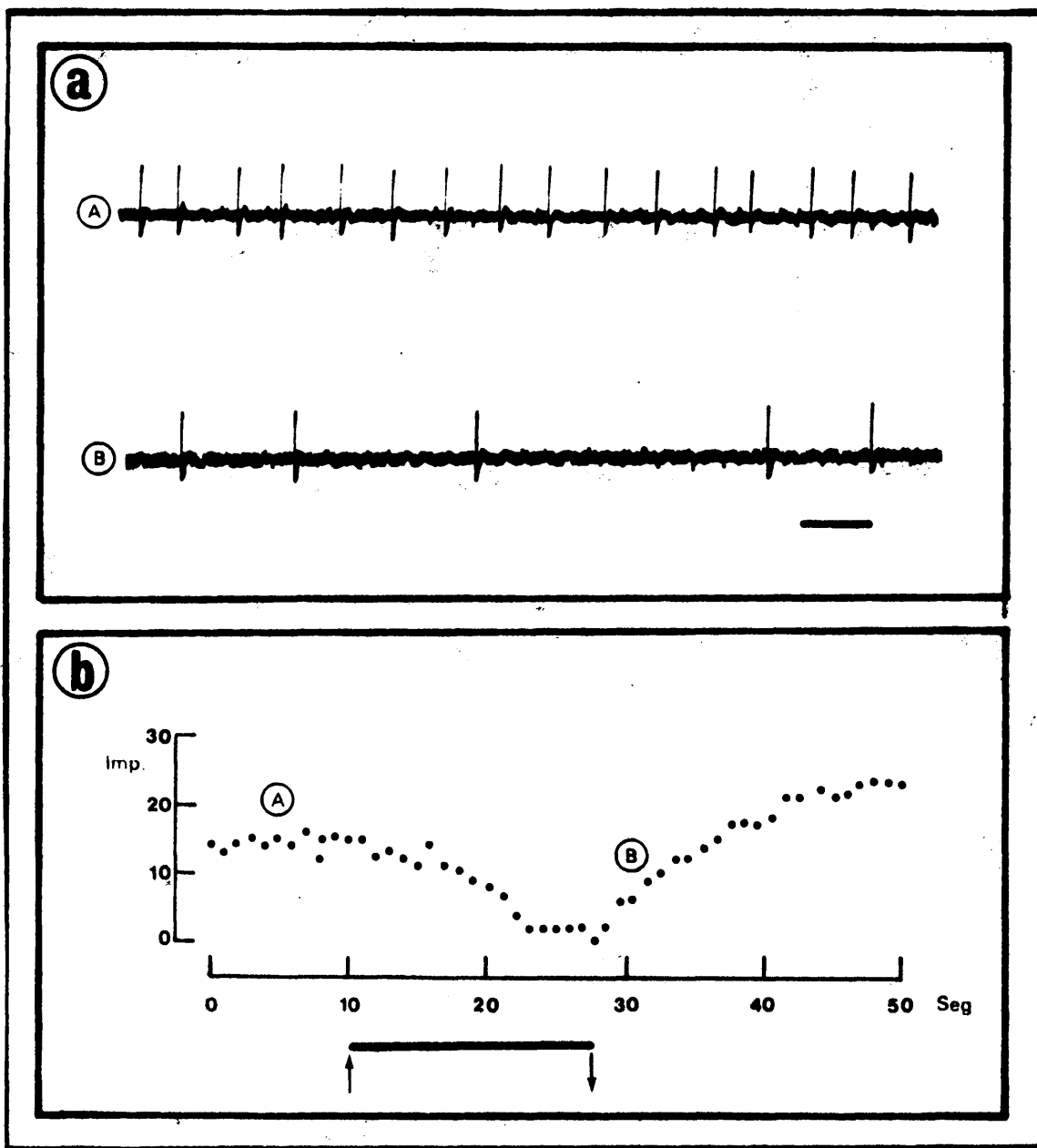


Fig. 39. Disminución, hasta cero de la frecuencia de descarga de una fibra aferente por estímulo del resto de la raíz dorsal. Los registros corresponden a las zonas A y B de la gráfica de frecuencia. Marca de tiempo de 100 msec.

En la figura 40 se presenta como ejemplo una de estas desincronizaciones reflejándose en ella la más profunda alteración del patrón de impulsos de las que se obtuvieron. En a se observa a la derecha un trozo del registro control de la fibra y a la izquierda el histograma de los intervalos entre potenciales en términos de probabilidad. Se aprecia que la descarga basal era extraordinariamente regular con un intervalo medio de 102,75 mseg. lo que arroja una frecuencia media de disparo de 9,73 impulsos por segundo y una desviación típica de los intervalos de 2,35 mseg. La descarga basal era pues regular y estacionaria ya que se mantenía en estos valores sin ninguna variación. Al aplicar un estímulo (Fig. 40-b) el histograma de intervalos cambia radicalmente y los potenciales se presentan de modo completamente irregular. La forma del histograma es tan anómala que en principio cabe pensar que el estímulo ha condicionado la aparición de otra fibra descargando, pero el aspecto de los potenciales registrados y el no aparecer ni potenciales superpuestos ni intervalos menores de 2 mseg. hace descartar esta eventualidad. Lo que sucede es que la fibra comienza a descargar de modo absolutamente aleatorio manteniendo restos de su intervalo dominante regular anterior y presentando un nuevo pico dominante en los 35 mseg. Por todo ello el intervalo medio disminuye a 57,76 mseg. con una desviación típica de 34,01 mseg. Consecuentemente la frecuencia media de disparo aumenta hasta los 17,31 impulsos por segundo.

Cesada la estimulación (fig. 40-c) la desincronización se mantiene en menor cuantía recuperando en parte su intervalo dominante de 100 mseg. pero con aparición aún de intervalos menores. De todas formas la distribución de probabilidad de los intervalos del registro post-estímulo es significativamente diferente a nivel de p menor de 0,001 de la distribución de los intervalos del registro durante el estímulo.

Hay que señalar que en este apartado se ha hecho hinc-

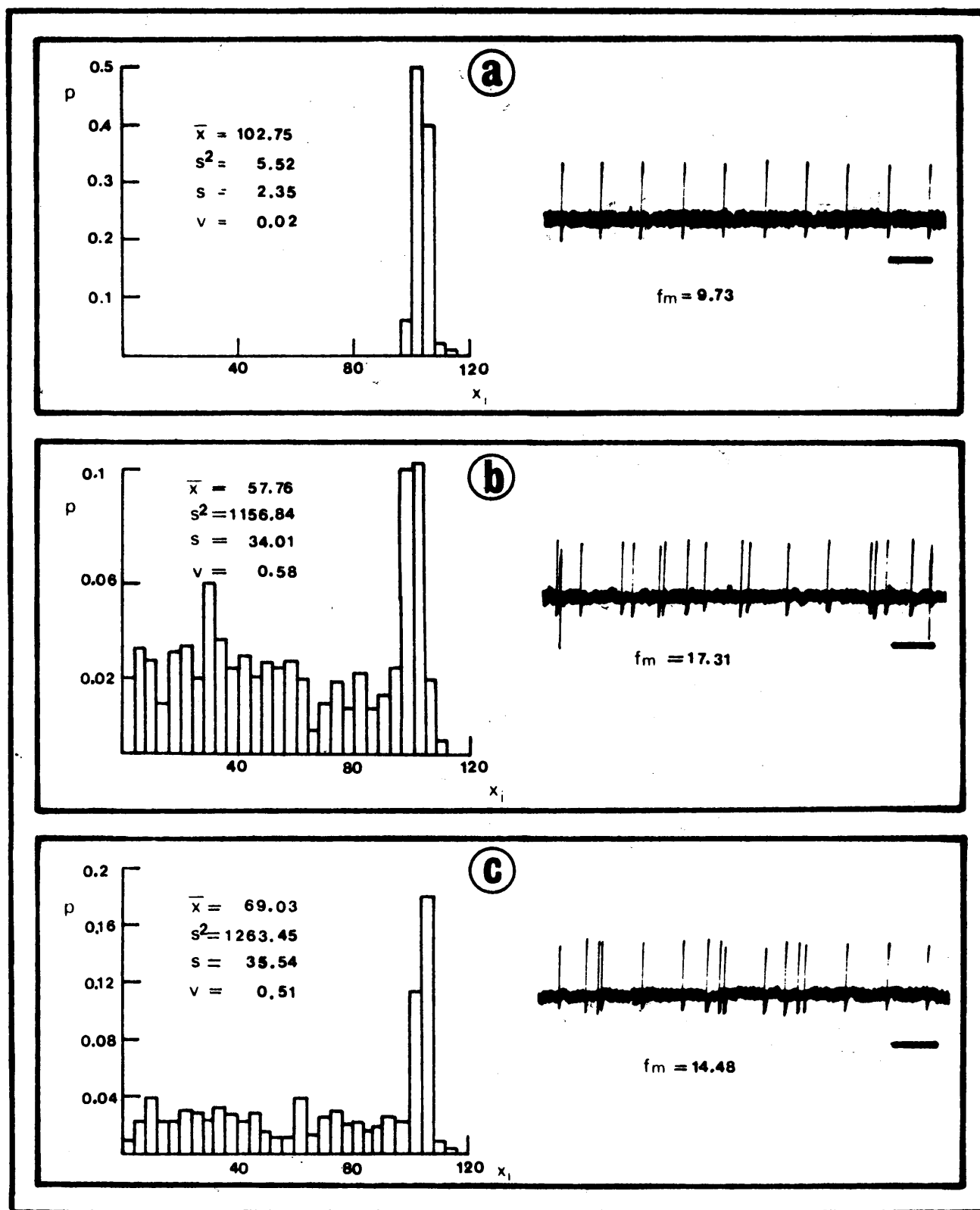


Fig. 40. Desincronización de una descarga regular. A la derecha se muestra un trozo de registro y a la izquierda el histograma de intervalos entre potenciales (x_i) medidos en mseg. Las marcas de tiempo son de 100 mseg.

a. descarga control
 b. descarga durante la estimulación
 c. descarga al finalizar ésta.

pié en la desincronización de descargas regulares debida a la estimulación pero que a ello hay que añadir que a todas estas desincronizaciones se superponía constantemente un componente de aumentos de frecuencia basal de descarga por lo que es más correcto indicar que el estímulo condiciona conjuntamente un aumento en el nivel de disparo de la unidad y una alteración en el patrón de presentaciones temporales de los potenciales, caracterizada por la desincronización de la regularidad de la descarga.

2.D. Condicionamientos directos por el estímulo

En todas aquellas fibras en las que la estimulación de alguna estructura condicionó modificaciones de algún tipo en el patrón de descarga aferente espontánea así como en aquellas que no presentaron variaciones del mismo, se verificó un histograma post-estímulo (HPE) para estudiar la eventualidad de que en - cualquier caso, el estímulo condicionará presentaciones temporales directas de potenciales respecto de su momento de aparición. En tres fibras se obtuvieron HPE indicativos de dicho condicionamiento, de las cuales dos estaban relacionadas con aumentos de frecuencia de descarga aferente y una con disminuciones de la - misma. Como se han separado estas tres fibras de los grupos de aumentos y disminuciones de frecuencia para constituir un grupo nuevo, este representa el 15,78 % de las fibras con modificacio- nes y el 8,33 % del total de fibras estudiadas.

En la figura 41 se presenta el caso de una fibra a la que el estímulo del resto de la raíz dorsal no provocó ninguna modificación en su frecuencia de disparo ni en su patrón de descarga. En la parte superior de dicha figura se reflejan los registros de esa fibra a partir de la aplicación del estímulo com-

probándose que los potenciales de acción se presenta independientemente del estímulo. Ello queda más claro aún en el HPE de dicha fibra (Fig. 41-b) al cual se le realizó el análisis descrito en métodos matemáticos comprobándose que dicho histograma se ajustaba a una distribución uniforme con un nivel de significación - para la hipótesis cero mayor de 0,9995. Así pues este es un caso en el que se puede afirmar que el estímulo no condicionaba en absoluto los tiempos de presentación de potenciales respecto de su instante de aplicación.

Sin embargo, en la figura 42 se presenta el caso contrario. Con la simple observación de los registros de la parte superior de la figura se observa ya que los potenciales se presentan en unos tiempos preferenciales a partir del estímulo. El HPE de la parte inferior de la figura confirma esta idea al comprobarse que la probabilidad de obtener potenciales a partir del estímulo es claramente mayor a unos 15,65 y 80 msec. del tiempo de aplicación del mismo y que la probabilidad de que el HPE resultante se ajuste a una distribución uniforme es menor de 0,0005 es decir, que se rechaza la hipótesis cero de ajuste.

Este caso que se acaba de describir, de un condicionamiento tan claro, se obtuvo estimulando el resto de la raíz dorsal de la cual se había separado la fibra registrada, que era silente antes de la aplicación del estímulo y volvía a serlo al finalizar el mismo. La raíz estimulada se mantenía íntegra y en esta situación se produjo el fenómeno del condicionamiento directo. Cuando la raíz estimulada se cortó a su entrada a la médula espinal, no se pudo provocar el fenómeno el cual se volvía a evocar al estimular la raíz ventral, con unos tiempos de presentación preferencial de potenciales a partir del estímulo más cortos que en el caso de la estimulación de la raíz dorsal. A ello hay que añadir que tanto en el caso del estímulo de la raíz dorsal íntegra como en el del estímulo de la raíz ventral se observaron ligeros movimientos concomitantes de la zona de la extremid

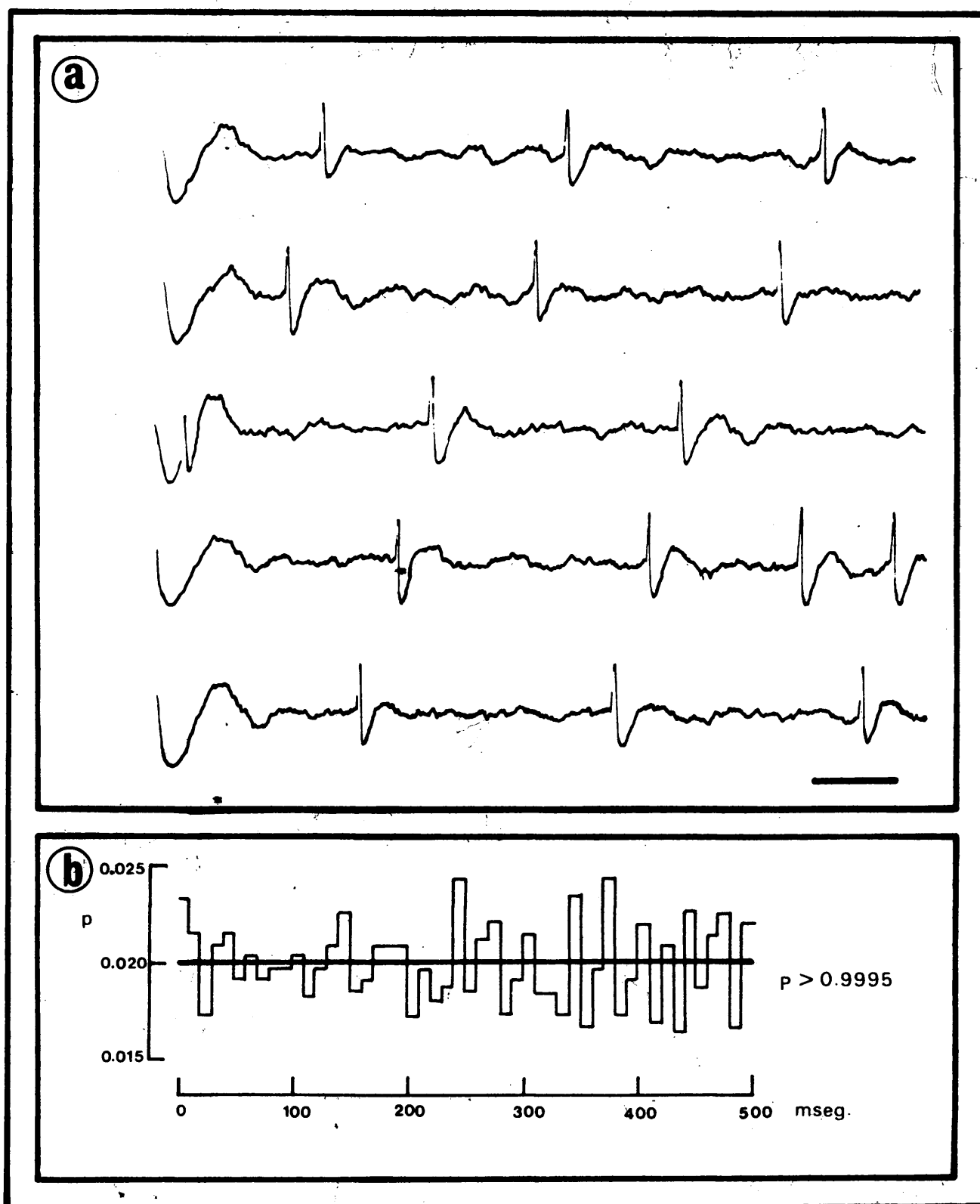


Fig. 41. Registros e histograma post-estímulo de una fibra que no se condicionaba por la estimulación. Marea de tiempo de 10 mseg.

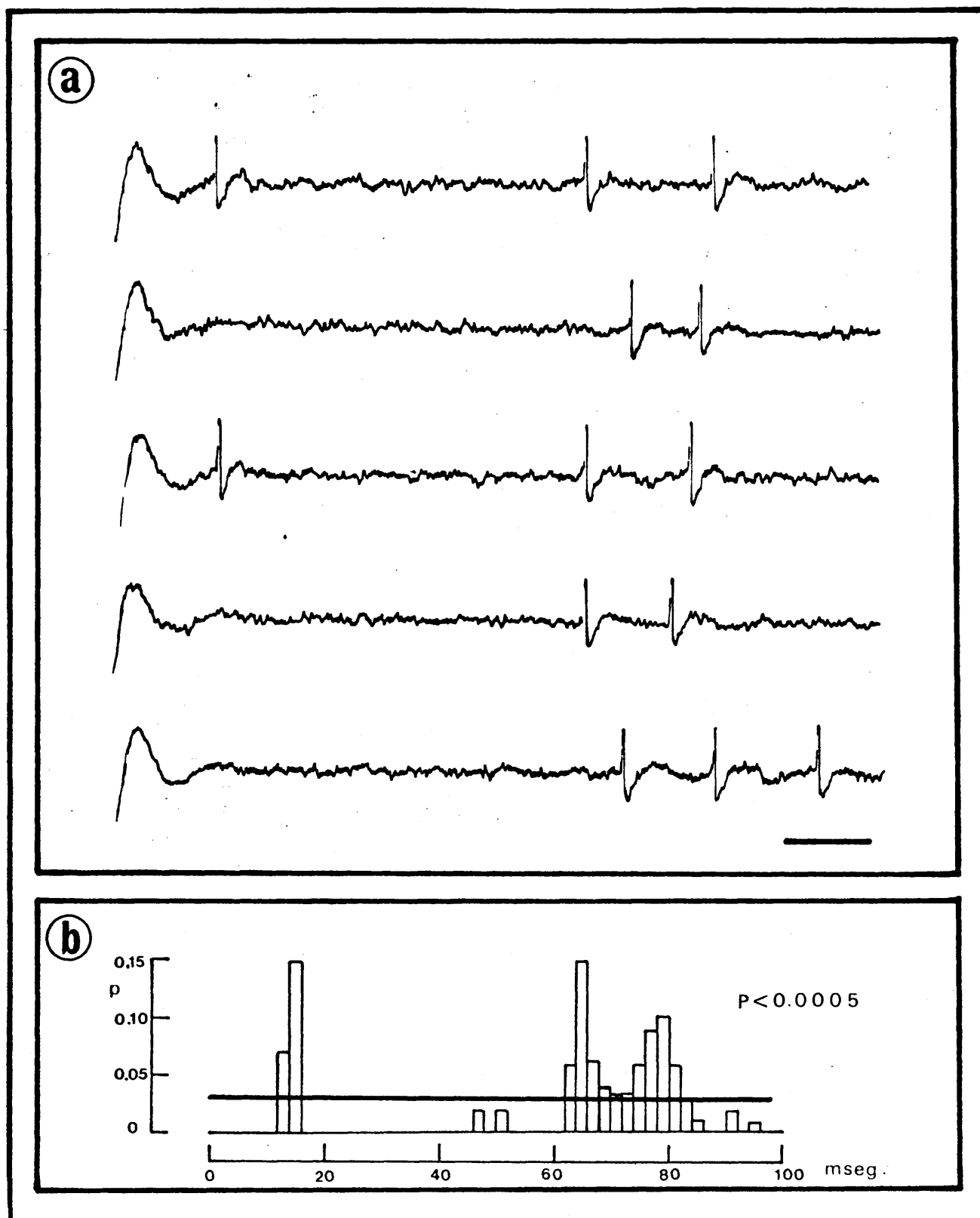


Fig. 42. Registros e histograma post-estímulo de una fibra que se condicionaba de modo directo por la estimulación. Marca de tiempo de 10 mseg.

dad inervada por esa metamera. En este caso, repetido en dos fibras distintas se podía hablar de condicionamiento directo por el estímulo unido a un aumento de frecuencia de disparo de la fibra.

En otro caso, del que solo se dispone de una fibra, la situación era inversa. La fibra presentaba un nivel estable de descarga y al estimular, en este caso estructuras intramedulares, se producía un periodo de inhibición a partir de la aplicación del estímulo de unos 30 mseg. La figura 43 recoge este fenómeno presentándose en a el registro de 11 barridos superpuestos a partir del estímulo observándose claramente el periodo silente antes mencionado. En b se refleja el hecho de que dicho periodo de inhibición condiciona una disminución de la frecuencia de la descarga que la fibra tenía antes del estímulo y en c se han dibujado las funciones de distribución (f.d.p. acumulada) de los intervalos entre potenciales antes y después del estímulo comprobándose que existía una probabilidad de 0,5 de encontrar intervalos más pequeños que 21 mseg. antes de la aplicación del estímulo y que 22 mseg. después de la misma lo cual quiere decir que al superponer 11 barridos como se ha hecho en el registro a deberían aparecer al menos 5 intervalos menores de 21 ó 22 mseg. a partir del estímulo si éste no hubiera condicionado el periodo silente descrito. Con este último sistema se demuestra que dicho periodo de inhibición no puede ser achacado al azar de haber coincidido intervalos largos a partir del estímulo y que en realidad el periodo silente ha sido condicionado directamente por la aplicación del estímulo intramedular.

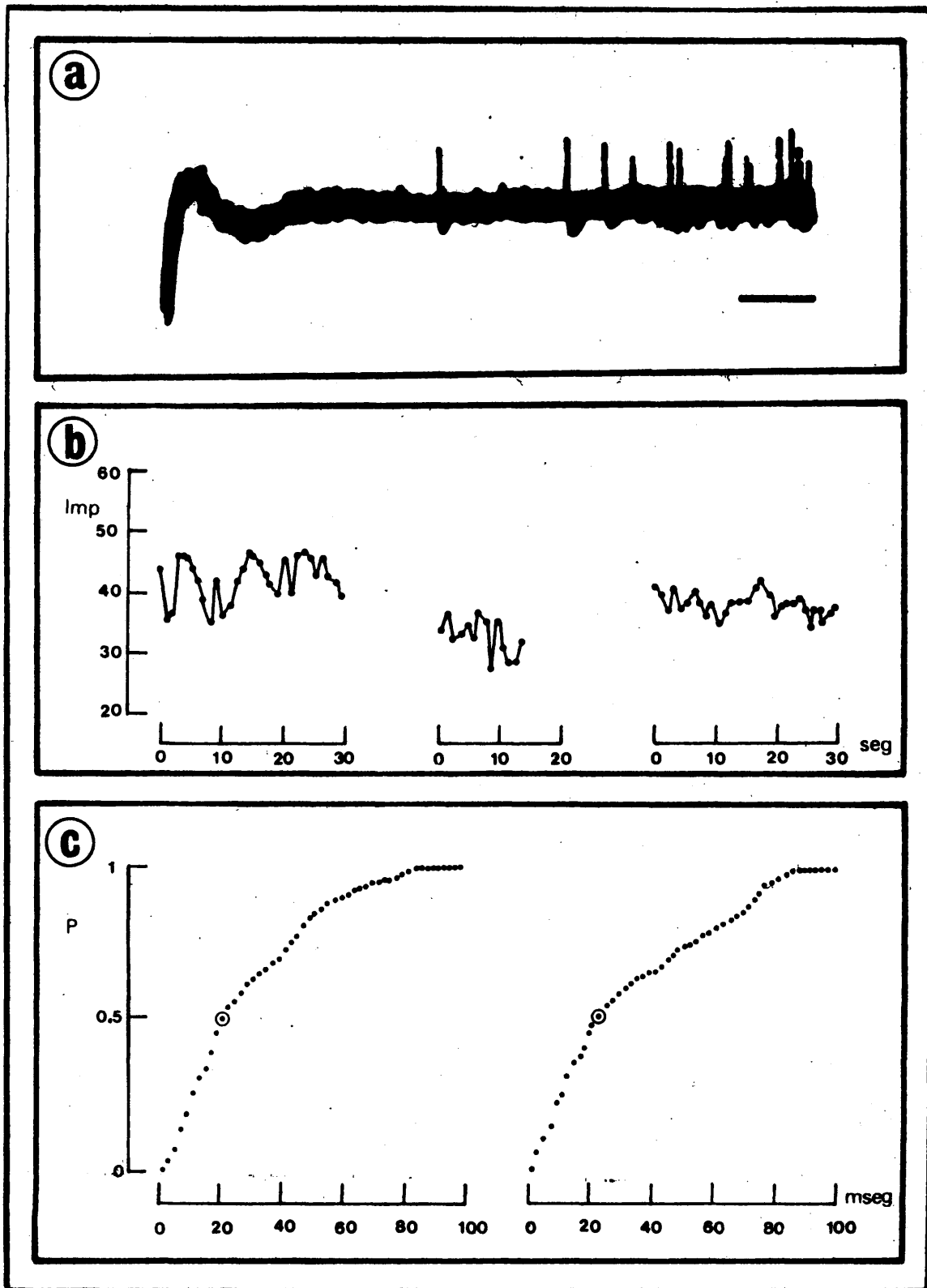


Fig. 43. Condicionamiento de un periodo silente por la estimulación. Explicación detallada en el texto. Marca de tiempo de 10 mseg.

3. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

El objetivo del grupo de experimentos cuyos resultados se han presentado en este capítulo era tratar de estudiar funcionalmente la existencia o no de modulaciones de los mensajes aferentes a nivel del ganglio raquídeo debidas a estructuras exógenas de proyección ganglionar confirmando en caso afirmativo el papel funcional de las arborizaciones pericelulares. En primer lugar hay que señalar que se han estimulado para ello todos los puntos inmediatos en donde podrían encontrarse las supuestas eferencias y que con el objeto de no soslayar ningún tipo de estructura efectuatora participante se han utilizado tres patrones distintos de estimulación que cubrían los casos de que se tratara de proyecciones mielínicas o amielínicas bien de origen simpático o somático. Así pues, el estímulo ha cubierto todas las posibilidades de actuación central sobre el ganglio.

Sin embargo también es justo señalar que los resultados que se pueden extraer de un registro aferente tomado extracelularmente en raíz dorsal no pueden sino indirectamente ser atribuidos a efectos ganglionares. De hecho, por ejemplo, las fibras presentadas que se condicionaban de modo tan directo por el estímulo deben ser interpretadas como un efecto puramente periférico debido a que la activación refleja muscular provocaba pequeñas contracciones que variaban el estado correspondiente de los receptores cutáneos próximos. Del mismo modo algunas disminuciones de frecuencia de descarga aferente y aumentos de la misma no caben ser achacados a efectos centrífugos sobre el ganglio sino a este mismo fenómeno de activación periférica, especialmente aquellas fibras originariamente silentes y que con el estímulo comenzaban a descargar lo que se achaca a cambios de estado del receptor periférico correspondiente.

Por todo ello y como primera premisa quede constancia de que con nuestros resultados no puede afirmarse de modo categoró

rico el que se haya demostrado la existencia de convergencia funcional sobre el ganglio raquídeo.

Descartando los condicionamientos directos de signo activador introducidos por el estímulo y que a todas luces son efectos periféricos, los fenómenos obtenidos sobre el patrón aferente por estímulo centrífugo han sido de cuatro tipos: aumentos de la frecuencia de la descarga sin relación biunívoca con el estímulo; disminuciones de la misma con idéntica característica; desincronizaciones de descargas aferentes regulares y aparición de un periodo de inhibición debido al estímulo. Unificando los resultados en base exclusivamente a las variaciones en la frecuencia de disparo, el grupo de aumentos de la misma comprendía el 63,15 % de las fibras con efectos y el 33,33 % del total de fibras estudiadas, mientras que el grupo de disminuciones de frecuencia representa el 36,84 % y 19,44 % respectivamente.

Cabría en principio interpretar, con un criterio un tanto simplista, que ambos efectos opuestos podrían deberse a la existencia de dos tipos de proyecciones sobre el ganglio, excitatorias e inhibitorias. Sin embargo, el conjunto de resultados expresados puede, en base a nuestros experimentos, haber sido producido por efectos eléctricos de campo intraganglionares causados al activar sincrónica y antidrómicamente fibras aferentes, así como por efectuación periférica a nivel del receptor o movimiento muscular de la zona registrada.

El problema principal, pues, a la hora de interpretar estos resultados es que por un lado no se pueden achacar todos los fenómenos descritos a la acción de unas posibles eferencias de origen central sobre el ganglio, pero también es cierto que algunos de los datos obtenidos pudieran haberse originado precisamente en esas eferencias y que es esta una posibilidad que no se puede rechazar por principio.

S E C C I O N

Q U I N T A

D I S C U S I O N

El presente trabajo estaba planteado sobre tres puntos principales. En primer lugar estudiar las posibles modificaciones de la frecuencia máxima de descarga aferente introducidas por el ganglio raquídeo considerando a este como un punto débil en la conducción de impulsos. En segundo lugar el estudio de los fenómenos electrofisiológicos que la neurona ganglionar, por su peculiar disposición morfológica pudiera producir y consecuentemente alteraran el patrón aferente y finalmente un intento de aproximación funcional al problema de las arborizaciones pericelulares. A continuación se discuten los resultados obtenidos en cada una de estas líneas de trabajo y su posible trascendencia neurofisiológica dentro del sistema somatosensorial aferente.

Capítulo I. LA NEURONA GANGLIONAR COMO LIMITADORA DE LA FRE-
CUENCIA DE DESCARGA AFERENTE

La primera línea de trabajo se originó en la sospecha de que la existencia de un soma intercalado lateralmente pudiera condicionar un punto en la línea de transmisión aferente que representara un lugar de menor factor de seguridad en la conducción de impulsos. Las fibras nerviosas lineales en los troncos nerviosos conducen la información con un alto grado de fidelidad pudiendo asegurarse que dentro de los márgenes de descarga fisiológica de los receptores y aún muy por encima de lo mismos no se pierde ningún contenido informativo (KATZ-1966). El problema estaba en averiguar si esto mismo podía extenderse a los ganglios raquídeos, único lugar en la línea de conducción aferente en donde existen somas neuronales previamente a los centros nerviosos. Ya se ha señalado en la Revisión que STEINACH (1899), sobre la base de unos experimentos de dudosa calidad, postuló que el soma de las neuronas de los ganglios raquídeos no intervenía en la conducción de impulsos, atribuyéndole únicamente una función trófica de las fibras aferentes primarias. Ello estaba basado en un trabajo de BETHE (1897) - quien utilizando un invertebrado, el *carcinus moenas* había afirmado lo mismo para sus neuronas motoras. Dichas neuronas son morfológicamente muy similares a las neuronas ganglionares y en ellas BETHE (1897) consiguió separar el soma de la fibra observando que los reflejos motores, aún en esta situación, seguían produciéndose. De este modo se consideró de manera generalizada que la disposición de un soma lateralizado respecto de la fibra no solo no modificaba la actividad que transcurriría por esa fibra sino que incluso era la mejor y más favorable disposición para la conducción a través de la misma (ITO y SAIGA-1959). Por todo ello el ganglio raquídeo fue interpretado como un depósito de somas tróficos y un lugar funcionalmente similar a un tronco nervioso en lo que a conducción se refiere

Pero existe un hecho que contradice en parte esta interpretación. En aquellas especies de vertebrados inferiores cuyas neuronas aferentes primarias son bipolares y consecuentemente el soma está interpuesto directamente en la fibra, el cuerpo celular aparece rodeado por la misma vaina de mielina que recubre la fibra (CAMPBELL-1946) y la conducción de impulsos no se ve alterada por lo cual el soma es prácticamente una porción de fibra nerviosa en donde se sitúa el núcleo. Si a esto se añaden los fenómenos de retardos y bloqueos de impulsos descritos en las neuronas pseudomonopolares (DUN-1955) y confirmados en el presente trabajo, creemos que más bien habría que pensar que la disposición pseudomonopolar es menos favorable a una conducción sin alteraciones que la forma bipolar lo cual además estaría mas de acuerdo con una interpretación del ganglio raquídeo, en los vertebrados superiores, como válvula protectora de los centros nerviosos ante determinados sobrepasos de frecuencia de descarga aferente.

Es necesario diferenciar claramente dos hechos dentro de esta consideración. Por un lado la existencia de un retardo de magnitud constante en el paso de cada potencial por la bifurcación en T de la neurona y en segundo lugar la aparición de bloqueos de algunos potenciales dentro de la serie aferente en el mismo punto. Hay que hacer constar que estos bloqueos limitantes de la frecuencia de paso de impulsos no son funcionalmente equiparables a los bloqueos de series consecutivas de potenciales de acción seguidos que se discuten en el capítulo siguiente.

El retardo que presentan los impulsos es un hecho fisiológico y que no depende de la frecuencia de entrada al ganglio, ya que se mantiene constante salvo en los casos de superación de un intervalo mínimo admitido en los cuales al retardo se suma el bloqueo consiguiente. Ello indica que no se trata de la superación de un mecanismo normal sino de un fenómeno de

presentación habitual originado en la bifurcación y debido a la misma y al diferente calibre de las ramas resultantes. Como tal pertenece al conjunto de modificaciones del patrón aferente causados por las peculiaridades de la neurona ganglionar y discutidas en el capítulo siguiente.

En cuanto a los bloqueos de impulsos, supuestamente - producidos también en la bifurcación, son los responsables de la limitación de la frecuencia de paso por el ganglio raquídeo. Hay que diferenciar dos tipos distintos de situaciones en lo que a estos bloqueos se refiere. Por un lado aquellos bloqueos de instauración inmediata y del tipo 2:1 que se producen a frecuencias de entrada al ganglio mayores de 500 Hz. Por otra parte los bloqueos de menor intensidad 4:3, 8:7, y de instauración progresiva a lo largo de estimulaciones mantenidas entre 100 y 500 Hz. de frecuencia de entrada. Mientras que los primeros, a nuestro juicio, representan el tope máximo de admisión de impulsos por el ganglio, los segundos entran dentro de una limitación progresiva de la frecuencia de salida en función del tiempo de mantenimiento de una descarga aferente y responden a una situación de fatiga. Estos últimos bloqueos son precisamente aquellos que pueden tener alguna trascendencia fisiológica, ya que los primeros se producen a frecuencias muy superiores a las que habitualmente envían los receptores periféricos y representan simplemente el límite máximo del fisiologismo ganglionar aunque ya sea un dato el hecho de que este límite máximo sea muy inferior al de la fibra lineal.

Según nuestros resultados, los bloqueos de impulsos de instauración gradual y consecuentemente las limitaciones de frecuencia en el ganglio raquídeo, se establecen a frecuencias entre 150 y 400 impulsos por segundo de entrada al ganglio para el conjunto de fibras del tipo A (grupo I, II y III). Dicho margen se encuentra dentro de los límites superiores de descarga dinámica de los receptores correspondientes y en algún caso abar

ca también los límites de descarga estática.

El conjunto de mecanorreceptores cutáneos que se originan de fibras mielínicas presenta unos máximos de descarga estática entre 300 y 400 impulsos por segundo (BURGESS y PERL-1973) aunque se han descrito en ocasiones respuestas dinámicas de hasta 800 y 1000 impulsos por segundo en los picos de actividad de los mecanorreceptores de adaptación lenta de los tipos SA-I y SA-II (M.R. CHAMBERS y cols.-1972). Por otra parte las fibras Ia de los husos musculares arrojan valores de unos 400 impulsos por segundo en activación dinámica y de unos 150 impulsos en descarga estática (MATTHEWS-1972) mientras que los termorreceptores cutáneos procedentes de fibras de los tipos III y IV tienen su máximo de descarga dinámica en los 200 a 250 impulsos por segundo (HENSEL-1973). Naturalmente todos los valores son máximos en el sentido de que responden a activaciones extremas de los receptores correspondientes.

Todas estas frecuencias son fácilmente transmitidas en su totalidad por las correspondientes fibras aferentes periféricas y todas ellas pueden ser limitadas en el ganglio raquídeo. Ahora bien, las limitaciones sufridas en el ganglio para estos valores máximos obedecen a una instauración temporal. De modo que los factores de más bajo nivel de seguridad en la conducción de impulsos por el ganglio deben entenderse como fenómenos temporales, en el sentido de mantener durante algún tiempo una frecuencia alta. De este modo el ganglio actuaría efectivamente como una válvula de paso exclusivamente para frecuencias altas de descarga de curso temporal duradero.

Al factor de limitación de frecuencia hay que añadir la alteración en el patrón de presentaciones temporales de potenciales que conlleva el hecho de que algunos de ellos se bloqueen. Al producirse estos bloqueos no solo desciende la frecuencia media de descarga sino que se altera también la frecuen

cia instantánea por aumento brusco de los intervalos correspondientes a los potenciales bloqueados por lo cual hay que superponer alteraciones cualitativas del patrón de impulsos a las cuantitativas de la frecuencia media de descarga.

Capítulo II. PECULIARIDADES DE LA NEURONA GANGLIONAR QUE CON- DICIONAN SU RESPUESTA FUNCIONAL

En el presente trabajo se han descrito una serie de fenómenos generados en el ganglio raquídeo y que solo pueden ser entendidos sobre la base de las peculiaridades morfológicas y funcionales del tipo neuronal ganglionar. Nos referimos al retardo que presentan los potenciales a su paso por el ganglio, a la limitación de frecuencia basada en bloqueos de determinados potenciales, a la génesis de potenciales de menor amplitud y de potenciales dobles y a la aparición de bloqueos de series consecutivas de spikes. La discusión de estos fenómenos se centra en tres aspectos complementarios de la estructura y función del prototipo sensitivo: la diferente excitabilidad que la membrana del soma presenta respecto de la fibra aferente, la existencia de un cerrado estuche de células satélites en torno a la neurona y la presencia de una bifurcación en T de su segmento inicial con un diferente calibre de las ramas resultantes. Sobre estos tres puntos gira la discusión de los fenómenos obtenidos en este trabajo.

1. DIFERENCIAS EN LA EXCITABILIDAD DEL SOMA Y DE LA FIBRA

Las características eléctricas de la membrana del soma de la neurona ganglionar son diferentes de las del segmento inicial y estas a su vez distintas de las de la fibra aferente (ITO-1957). Estas diferencias se entienden en el sentido de que el soma es menos excitable que la fibra lo que conlleva el que la activación del soma necesite un mayor tiempo de recuperación que

la activación de la fibra (ITO-1957, 1959). Estas diferencias que fueron inicialmente descritas por SVAETICHIN (1951) y confirmadas por ITO (1957) y por SATO y AUSTIN (1961) son un hecho habitual en el sistema nervioso (ECCLES-1964) ya que de modo generalizado puede afirmarse que los somas neuronales son siempre hipoexcitables respecto de sus axones. Pero esta hipoexcitabilidad se compensa en las neuronas centrales con la rica cubierta de botones sinápticos que posee cada soma, en el sentido de que la activación simultánea del cuerpo celular transinápticamente es capaz de depolarizar la neurona y generar en su colina axónica el potencial de acción (ECCLES-1964). Aquí nace precisamente la peculiaridad del ganglio raquídeo ya que puede admitirse que sus somas o están libres de contactos sinápticos o los poseen en muy pequeña proporción por lo cual en este tipo neuronal la hipoexcitabilidad del soma es más evidente.

Cuando los potenciales de acción aferentes llegan al punto de la bifurcación invaden simultáneamente soma y rama centripeta pero dadas las características de hipoexcitabilidad del soma, la activación y recuperación del mismo va retrasada respecto de la activación de la fibra central (TAGINI y CAMINO-1973). Es este un hecho fundamental para entender el resto de los fenómenos que suceden en el ganglio ya que en una u otra medida se derivan precisamente de la desincronización existente entre las activaciones del soma y de la fibra sin olvidar que ante cualquier situación de sobrecarga la membrana del soma se fatigará antes y más rápidamente que la de la fibra.

2. ENVOLTURA DE CELULAS SATELITES

La segunda característica importante de la neurona ganglionar es su estuche glial de células satélites. Dichas células envuelven totalmente a la neurona formando una capa continua, presentando numerosas interdigitaciones, tanto unas células con otra como las células satélites con la neurona ganglionar y conformando una envoltura que delimita un estrecho espacio intercelular. Es fácil por consiguiente interpretar los fenómenos electrofisiológicos producidos por la célula ganglionar en base a esta envoltura cerrada y a la hipoexcitabilidad del soma.

La activación repetitiva de la fibra aferente condiciona un aumento progresivo en el tiempo de recuperación de la excitabilidad del soma que produce a su vez una progresiva disociación entre los spikes aferentes y los spikes somáticos. Al retardo ya existente en la activación del soma debido a su menor excitabilidad se suma un componente de fatiga por la activación repetitiva y una dificultad en la repolarización por la excesiva acumulación de potasio en el pequeño espacio extracelular.

Este fenómeno de disociación en la activación de fibra aferente y soma se presenta en los ganglios raquídeos de la rana (TAGINI y CAMINO-1973) tras activación repetitiva y es similar al descrito por TAUC (1962a, 1962b) en las neuronas ganglionares de la *Aplysia* de similares características morfológicas a las neuronas de los ganglios raquídeos, señalando que el spike somático - va progresivamente disociándose del fibrilar en función del tiempo de aplicación de un estímulo repetitivo.

Nada impide pues que la activación somática llegue a distanciarse tanto de la fibrilar que deje en la bifurcación una depolarización responsable del menor tamaño de algunos potenciales aferentes cuando la atraviesen y que en estadios más avanzados y más intensos llegue incluso el spike somático distanciado a rees-

timular la bifurcación generando un segundo spike autogénicamente. Incluso en estadios finales la neurona llegaría a quedar totalmente depolarizada por efecto de la intensa acumulación extracelular de potasio y durante este tiempo haría inexcitable la bifurcación bloqueando toda una serie sucesiva de potenciales de acción.

Aunque esta interpretación no puede pasar del terreno de lo puramente hipotético hay datos en la literatura que inicialmente la apoyan. El que la activación repetitiva neuronal produzca un exceso de potasio extracelular es un hecho demostrado en sistema nervioso central de mamíferos (KRIZ y cols.-1974). Más aún, existe una relación exponencial entre la frecuencia con la que se activa una neurona y el nivel de potasio extracelular consecuente señalándose concretamente para la médula espinal del gato que por encima de 100 Hz. de frecuencia de estimulación la concentración de potasio extracelular aumenta llamativamente hasta el doble del nivel de reposo (KRIZ y cols.-1974).

A ésto se pueden añadir algunas observaciones obtenidas en las células sensoriales de la sanguijuela, de características morfológicas similares a las neuronas de los ganglios raquídeos (NICHOLLS y Van ESSEN-1974), con su cerrado estuche glial (COGGESHALL y FAWCETT-1964) y en las que se ha apreciado una interrelación en la depolarización del soma y célula glial (KUFFLER y POTTER-1964). De igual modo se han estudiado los efectos de la acumulación de potasio en el espacio extracelular tras activación repetitiva utilizando el nervio óptico de un anfibio el *Necturus Maculosus*, cuyas fibras están estrechamente envueltas en célula glial. El exceso de potasio extracelular causado por el estímulo sincrónico de estas fibras condiciona una depolarización concomitante de la célula glial que sigue fielmente la concentración de potasio extracelular (KUFFLER y cols.-1966, ORKAND y cols.-1966) hasta el punto de que estimulaciones máximas y prolongadas del nervio óptico pueden producir bloqueos en la conducción de spikes por sus -

fibras cuando el nivel de depolarización de la célula glial alcanza unos 48 mV. (KUFFLER y NICHOLLS-1966).

Así pues, hay sospechas fundamentadas de que un mecanismo similar pudiera ser el responsable de los fenómenos que describimos en el ganglio raquídeo, produciéndose por la hipoexcitabilidad del soma a la que se sobreañade la dificultad en la evacuación extracelular del potasio acumulado por activaciones a alta frecuencia.

3. BIFURCACION EN "T" Y DIFERENTE CALIBRE DE LAS RAMAS RESULTANTES

Los fenómenos de retardos de impulsos y bloqueos limitadores de frecuencia de paso a través del ganglio han sido atribuidos a la bifurcación en T de la célula ganglionar y al hecho de que las ramas producidas por dicha bifurcación sean de distinto calibre coincidiendo en un solo punto una bifurcación y un adelgazamiento.

Ultimamente se ha venido prestando atención a los posibles significados fisiológicos de las bifurcaciones de fibras nerviosas y a sus propiedades electrofisiológicas (revisadas en WAXMAN-1972), considerando a estos puntos como áreas de bajo factor de seguridad en la propagación de impulsos. En esta línea se han descrito bloqueos de spikes en arborizaciones de axones motores de la cucaracha (PARNAS y cols.-1969), en las neuronas sensoriales de la sanguijuela (Van ESSEN-1973) y en axones de motoneuro-

nas de crustáceos (PARNAS-1972, GROSSMAN y cols.-1973). En general se admite que los adelgazamientos que existan a lo largo de una fibra o las arborizaciones y bifurcaciones de las mismas poseen propiedades integradoras y polarizadoras ya que a causa de su menor factor de seguridad en la propagación de impulsos pueden modificar espacial y temporalmente descargas de spikes (HORRIDGE-1968, RAYMOND-1974).

Por todo ello no puede extrañar que consideremos a la bifurcación en T de la neurona ganglionar como uno de esos puntos capaces de limitar la frecuencia de paso de impulsos, como ya se discutió anteriormente, y de condicionar retardos, bloqueos y en definitiva modificaciones del mensaje aferente. De este modo proponemos la inclusión de esta zona del sistema nervioso de los vertebrados dentro del conjunto de observaciones que han creado la corriente de opinión actual acerca del significado fisiológico - de las bifurcaciones de fibras nerviosas.

En el caso de las neuronas centrales, la clásica creencia que consideraba al axon como una línea de transmisión portadora de información sin modificaciones no puede ser ya mantenida a priori. La mayor parte de las neuronas exhiben bifurcaciones - que representan zonas de canalización diferencial de la información (GROSSMAN y cols.-1973).

En el problema que nos ocupa, en las neuronas aferentes primarias de los ganglios raquídeos más que de canalización diferencial debería hablarse de simple limitación de frecuencia de paso como mecanismo de protección ante descargas que sobrepasen la capacidad de la bifurcación en la propagación de impulsos.

Capítulo III. LAS ARBORIZACIONES PERICELULARES Y SU POSIBLE SIGNIFICADO

Uno de los objetivos de este trabajo era tratar de contribuir al esclarecimiento del problema de las arborizaciones pericelulares utilizando una aproximación funcional. Es necesario hacer notar como primera premisa que no se ha conseguido, al menos de modo absolutamente satisfactorio, este objetivo inicial. Hay que tener en cuenta sin embargo que en la literatura no existe ningún trabajo, o al menos no ha sido posible localizarlo, que aborde este problema con técnicas funcionales y que por consiguiente nuestra intención era desde el punto de vista bibliográfico, completamente pionera. En este sentido, nuestros resultados sí tienen valor al efectuar un intento de aproximación funcional y arrojar unos datos preliminares que permitan iniciar una posible línea de trabajo más completa.

En el problema de las arborizaciones pericelulares de los ganglios raquídeos existe una enorme desproporción entre la profusión de trabajos de tipo morfológico sobre el tema y la falta completa de resultados funcionales en relación al mismo. Morfológicamente la discusión, planteado en el primer tercio del presente siglo, constituye un verdadero laberinto. Simplificando al máximo la avalancha de observaciones hay que considerar al trabajo de CAJAL y OLORIZ de 1897 como el eje de las descripciones de estructuras que convergen sobre la neurona ganglionar. En este trabajo se describen y clasifican los tres tipos de arborizaciones y se aventuran hipótesis sobre su posible papel funcional. En el otro extremo de la discusión, sería precisamente Fernando de CASTRO, uno de los principales discípulos de CAJAL, quien llevara, en su magnífico trabajo de 1921 el peso de la argumentación en contra de las arborizaciones pericelulares. Pero un hecho es importante en esta discusión: las imágenes que presentan defensores y detractores de las arborizaciones no siempre coinciden. Se tiene la impresión de que no todos los autores se estaban refiriendo

do a las mismas estructuras con el mismo nombre lo que añade un punto más de confusión a la controversia sobre el tema. Es indudable que el trabajo de CASTRO (1921) en ganglios alterados y en enfermos presenta estructuras francamente patológicas e imágenes de neuronas y ovillos que evidentemente son procesos degenerativos. Pero ¿corresponden acaso esas imágenes a las mismas que en ganglios normales y en neuronas claramente sanas aparecen y se definen como estructuras pericelulares? El problema hay que deslindarlo en dos aspectos: por un lado la evidente, nadie lo niega, presencia en ganglios enfermos y patológicos de estructuras de tipo proliferativo producidas por el crecimiento desordenado de apéndices neuronales que se resuelven en redes complejas alrededor de la neurona alterada y que corresponden en general a las estructuras que se describen por los autores partidarios de la interpretación degenerativa de las arborizaciones, pero por otro lado, a nuestro juicio, existen de modo incuestionable estructuras pericelulares en ganglios normales, alrededor de neuronas sanas y cuyo origen es a todas luces exógeno.

Nuestros resultados morfológicos a microscopia óptica, que no tenían más intención que verificar esta hipótesis utilizando para ello ganglios de animales jóvenes y sanos lo confirman. Las arborizaciones pericelulares aparecen en ganglios normales y las imágenes que se observan no pueden ser interpretadas como estructuras alterativas ni producidas por la propia neurona ganglionar lo cual no quiere decir que en ganglios alterados no aparezcan imágenes degenerativas que hayan podido inducir a numerosos autores a tomarlas como arborizaciones pericelulares.

Pero la situación cambia radicalmente cuando las observaciones se efectúan a microscopia electrónica. Aquí todos los autores coinciden (ver Revisión General) y nuestros resultados se suman a ellos, en que no ha sido posible detectar estructura alguna que pueda ser interpretada como sinapsis de cualquier tipo sobre la neurona ganglionar. Solo caben dos explicaciones ante este he-

cho: o las arborizaciones pericelulares contactan con las neuronas en proporción tan pequeña que es muy difícil localizar uno de estos contactos ultraestructuralmente, o más simplemente no existen dichos contactos. Pero tanto en un caso como en el otro el posible papel funcional de las arborizaciones pasaría inmediatamente a un segundo plano. Si los contactos son escasos ¿qué posible función podría atribuírseles? Evidentemente muy escasa. La ultraestructura pues parece rechazar la hipótesis de la existencia objetivable de estructuras pericelulares.

Por ello quedaba solamente hacer un intento de análisis funcional para tratar de buscar algún resultado que definitivamente confirmara o rechazara el posible papel de las arborizaciones.

Funcionalmente no existían más que dos datos en relación con una posible interacción a nivel de las neuronas aferentes primarias. Por un lado las modificaciones metabólicas en la neurona ganglionar originadas a partir de contactos exógenos adrenérgicos (SANTINI y BERL-1972) y por el otro la existencia de acoplamientos eléctricos entre neuronas ganglionares descritos en la anguila - (ALNAES-1973) y en las neuronas aferentes primarias del núcleo mesencefálico del trigemino en la rata (BAKER y LLINAS-1971).

Respecto de la primera línea nada puede decirse aún al no haberse confirmado ni desmentido esos resultados ni haberse obtenido en este trabajo ningún dato en relación con los mismos. Por lo que respecta a la existencia de contactos eléctricos tampoco poseemos en nuestros resultados ningún hecho que permita extender estas observaciones a los ganglios raquídeos del gato aunque ya es significativo que ultraestructuralmente las neuronas aparezcan perfectamente individualizadas entre sí por sus cápsulas de células satélites lo cual parece rechazar el que pudiera haber algún tipo de contacto directo entre las membranas de las neuronas ganglionares.

Respecto de nuestros resultados es preciso en primer lugar hacer hincapié en que no son ni excesivamente llamativos ni totalmente unificados. En principio se han obtenido hasta cuatro tipos distintos de efectos por estímulo convergente sobre el ganglio: aumentos y disminuciones de la frecuencia de descarga aferente, desincronizaciones de patrones regulares y condicionamientos directos por el estímulo. Estos últimos se obtuvieron en contadas ocasiones y aún en esos casos la situación era producida extraganglionarmente. Por otra parte, las modificaciones de la descarga aferente en determinados casos eran de muy pequeña amplitud y los tiempos de instauración y recuperación de los efectos en otras fibras fueron excesivamente largos.

Caben dos posibles interpretaciones de los efectos obtenidos. Por un lado no puede descartarse totalmente la posibilidad de que las variaciones en el patrón aferente fueran producidas en otros lugares distintos del ganglio raquídeo o por otros mecanismos que la activación de las arborizaciones. El estímulo eferente de médula espinal o el antidrómico de la raíz dorsal pudo producir o alteraciones motoras periféricas en el primer caso o modificaciones centrífugas del receptor en el segundo. Tanto en una como en otra situación si periféricamente se estaban produciendo alteraciones, muy bien pudiera ser que ocasionaran un cambio en el estado del receptor cuya fibra se registraba, traduciéndose en alteraciones de su descarga. De hecho, pensamos que los efectos descritos como condicionamientos directos por el estímulo obedecen a esta génesis extraganglionar. Otra posible causa de la producción de los fenómenos pudiera ser la creación dentro del ganglio raquídeo de campos eléctricos de intensidad importante al activar sincrónicamente de modo antidrómico toda la raíz dorsal. En estos casos la neurona registrada podría verse sometida a efectos de campo y variar sus niveles de potencial de membrana aumentando o disminuyendo el factor de seguridad en la conducción de impulsos.

Finalmente, cabe como última posibilidad que alguno de

los efectos descritos estuviera producido por la activación de fibras convergentes sobre la neurona ganglionar a través de las arborizaciones pericelulares. Si ésto es así, la variabilidad de los efectos y la escasa amplitud de los mismos abogarían porque el control ejercido a través de las arborizaciones fuera de muy escasa magnitud. Es sabido que la membrana del soma ganglionar es menos excitable que la de la fibra (ITO-1957) por lo que la hiperpolarización somática necesaria para bloquear la fibra debería ser de casi 100 mV. (ITO-1959, ITO y SAIGA-1959). Estos datos están a favor de que no pueda hablarse de una interacción sináptica exógena sobre la neurona ganglionar similar a las descritas en neuronas centrales. Lo que más se ajustaría a los resultados obtenidos sería pensar que la activación de estructuras convergentes produciría leves modificaciones en el nivel de potencial de membrana del soma, incapaces por sí solas de bloquear un impulso aferente pero capaces, en estimulación mantenida durante algún tiempo, de desincronizar una descarga regular o alterar la frecuencia de descarga al variar la situación eléctrica de la bifurcación en T que como se ha visto anteriormente es la clave en la conducción de impulsos a través del ganglio. Esta explicación sería la más ajustada a los resultados obtenidos y estaría en consonancia con la variabilidad y falta de unidad de los resultados ya que los posibles efectos dependerían de varios factores a la vez: estado eléctrico previo de la bifurcación, cantidad de fibras exógenas activadas, intensidad en la depolarización del soma, lo cual inevitablemente originaría distintos tipos de resultados ante estimulaciones teóricamente similares.

En la Revisión General se señaló que las neuronas de los ganglios raquídeos en cultivo celular desarrollan por sus ramas terminales una serie de colaterales que generan sobre los somas ganglionares estructuras morfológicamente identificables como botones sinápticos (MILLER y cols.-1970, LODIN y cols.-1973). Pensamos que, dado que las neuronas en cultivo conservan totalmente sus propiedades bioeléctricas básicas (CRAIN y PETERSON-1964, PETERSON y cols.-1965, OKUN-1972) éste sería un buen modelo electro-

fisiológico, técnicamente más manejable para comprobar si contactos exógenos sobre el soma ganglionar podrían variar el estado eléctrico de la bifurcación y modificar descargas aferentes en el mismo sentido de nuestros resultados ya que hasta la fecha la -electrofisiología de las neuronas ganglionares en cultivo no ha sido completamente desarrollada.

S E C C I O N

S E X T A

C O N C L U S I O N E S

Los resultados expuestos en el presente trabajo pueden concretarse en los siguientes puntos:

1. La capacidad máxima de las fibras aferentes periféricas en la frecuencia de transmisión de impulsos es de unos 1000 im pulsos por segundo para las fibras A α rápidas (tipo I), de unos 800 impulsos por segundo para las fibras A α lentas - (tipo II) y de unos 250 impulsos por segundo para las fibras A δ (tipo III), resultados que coinciden con los generalmente admitidos en la literatura.
2. Dicha capacidad máxima se ve disminuída en la transmisión de impulsos a través del ganglio raquídeo, obteniéndose unos valores de 250 a 500 impulsos por segundo para las fibras A α rápidas (tipo I), de 160 a 340 impulsos por segundo para las fibras A α lentas (tipo II) y de 200 impulsos por segundo para las fibras A δ (tipo III).
3. La limitación de la frecuencia de paso de impulsos a través del ganglio raquídeo se establece por bloqueos de algunos impulsos obteniéndose unas relaciones de entrada-salida que oscilan entre los tipos 2:1 y 8:7.
4. Existe una relación directa entre la magnitud de los bloqueos y el tiempo de aplicación del estímulo siendo más intensos los bloqueos cuanto más duradera sea la estimulación.
5. Se ha apreciado un retardo de 0,1 a 0,2 msecs. en el paso de cada potencial por el ganglio raquídeo para las fibras A α rápidas (tipo I) y de 0,3 a 0,8 msecs. para las fibras A α lentas (tipo II). Dicho retardo es constante e independiente de la frecuencia de estimulación.
6. Existe un valor mínimo de intervalo admitido en la conducción de impulsos a través del ganglio estimado en 1,8 msecs.

para las fibras A_{α} rápidas (tipo I) y en 2,6 msecs. para las fibras A_{α} lentas (tipo II).

7. Por encima de ese valor tope de intervalo, el retardo en el paso de cada potencial se incrementa o el potencial subsiguiente se bloquea.
8. Existe una relación directa entre el porcentaje de potenciales bloqueados y el número de estímulos aplicados.
9. A frecuencias de paso de impulsos a través del ganglio comprendidas entre 4 y 500 Hz. se observa la aparición dentro de la serie de potenciales de algunos de ellos que present menor amplitud.
10. Estos potenciales de menor amplitud se presentan bien esporádicamente, es decir, uno de ellos aislado sobre una descarga normal o bien formando conjuntos agrupados, presentándose de modo sucesivo dos, tres o más potenciales seguidos de menor amplitud.
11. Existe una relación inversa entre la frecuencia de impulsos de entrada al ganglio y la duración de la descarga necesaria para evocar la aparición de potenciales pequeños. Dicha duración oscila entre 60 segs. a 4 Hz. y 1,2 segs. a 500 Hz
12. A frecuencias de paso de impulsos a través del ganglio comprendidas entre 250 y 434 Hz. se producen en ocasiones potenciales dobles ante un solo estímulo.
13. El segundo potencial o potencial "anómalo" es constantemente de menor amplitud que el primero u "original" y se presenta con una latencia del original entre 0,89 y 1 mseg. El potencial que debería seguir al doble en la descarga no se presenta.

14. Los potenciales dobles se presentan en forma secuencial dentro de la serie normal de impulsos y representan de un 10 a un 20 por ciento del total de potenciales de la serie.
15. La serie de presentaciones temporales de los potenciales dobles no muestra ni dependencias ni tendencias cíclicas o regulares en su secuencia.
16. A frecuencias de paso de impulsos a través del ganglio comprendidas entre 370 a 500 Hz. se obtiene dentro de la serie de potenciales de acción la aparición de bloqueos de varios potenciales consecutivos.
17. El número de potenciales bloqueados en cada fallo oscila entre 12 potenciales por bloqueo a 370 Hz. y 4 potenciales por bloqueo a 500 Hz.
18. Durante el tiempo que dura cada uno de estos bloqueos de larga duración la fibra presenta una depolarización concomitante.
19. La serie de presentaciones temporales de los bloqueos largos no muestra ni dependencias ni tendencias cíclicas o regulares en su secuencia.
20. En observaciones morfológicas a microscopia óptica se han hallado fibras que penetran en el interior del ganglio desde la cápsula conjuntiva ganglionar así como estructuras del tipo clásico de las arborizaciones pericelulares tanto en ganglios de animales recién nacidos como en adultos. - Asimismo se confirma que la fibra centrípeta originada en la bifurcación en T de la neurona ganglionar es de menor calibre que la centrífuga.

21. En observaciones morfológicas a microscopia electrónica no se han visto imágenes sugestivas de contactos sinápticos entre estructuras capsulares o exógenas y la neurona ganglionar. Se confirma la existencia de un estuche cerrado de células satélites alrededor de la neurona que presentan numerosas interdigitaciones con el soma ganglionar delimitando un estrecho espacio intersticial.
22. El estímulo eléctrico antidrómico de la raíz dorsal así como el estímulo de estructuras intramedulares provocó en el patrón de descarga aferente registrado entre ganglio - raquídeo y médula espinal diversas modificaciones en el 52,77 por ciento de las fibras estudiadas.
23. Dichas modificaciones fueron: aumentos de frecuencia en el 16,66 por ciento, desincronizaciones de la descarga aferente en el 11,11 por ciento, disminuciones de la frecuencia en el 16,66 por ciento y condicionamientos directos con el estímulo en el 8,33 por ciento.

Sobre la base de estos resultados se postulan las siguientes interpretaciones como conclusiones generales:

A) El ganglio raquídeo representa un punto de bajo factor de seguridad en la conducción de impulsos debido al retardo que sufre cada potencial al atravesarlo y al bloqueo de algunos de ello a frecuencias altas de entrada. El factor limitante del ganglio raquídeo se desencadena ante descargas máximas de los receptores periféricos mantenidas temporalmente por lo cual el ganglio actúa como un filtro de frecuencias altas y como mecanismo protector ante avalanchas duraderas de potenciales. En cualquier caso, ante los niveles no máximos de descarga de los receptores periféricos el ganglio se comporta como tronco nervioso lineal conduciendo sin alteraciones las descargas aferentes, pero manteniendo aún

en estos casos el retardo de paso a su través.

B) Se postula, como hipótesis interpretativa, que la hipoexcitabilidad de la membrana del soma neuronal del prototipo sensitivo, unida al estrecho espacio extracelular condicionado por el cerrado estuche glial de células satélites el cual impide una favorable evacuación del potasio acumulado tras activaciones repetitivas produce una disociación entre las activaciones del soma y de la fibra que ocasiona además un estado de depolarización del soma al cual se achaca en principio los fenómenos de aparición de potenciales de menor amplitud, potenciales dobles de producción autógena y bloqueos de series de potenciales, presentándose uno u otro fenómeno en función de la magnitud de la depolarización - condicionante. Aparte de esto, la existencia de una bifurcación en T más el adelgazamiento de la fibra aferente en este punto son la causa de un área de más bajo factor de seguridad en la propagación de impulsos que condiciona los fenómenos de retardos y - bloqueos limitantes de la frecuencia de paso a través del ganglio raquídeo.

C) Respecto del problema de las arborizaciones pericelulares se puede señalar que morfológicamente sigue en pie la controversia sobre la presencia habitual o no de dichas estructuras que aparecen claramente en ganglios sanos a microscopia óptica pero que no se han observado ultraestructuralmente. Funcionalmente, nuestros resultados permiten aventurar una hipótesis inicial sobre la existencia de modificaciones de las descargas aferentes en base a ligeras variaciones del nivel de polarización de la membrana del soma producidas por las mencionadas arborizaciones y que condicionarían cambios del estado eléctrico de la bifurcación neuronal y consecuentemente alteraciones en el factor de seguridad en la conducción de impulsos a su través. De confirmarse esta hipótesis habría que considerar al ganglio raquídeo como un

centro nervioso elemental pre-espinal, sobre el que existiría un control del input sensorial antes del obligado procesamiento intramedular de la información periférica.

S E C C I O N

S E P T I M A

B I B L I O G R A F I A

- ACEVES J.; MACHNE X. (1963):
The action of calcium and of local anaesthetics on nerve cells and their interaction during excitation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 140 (138-148).
- ADRIAN E.D.; CATELL Mc.K.; HOAGLAND H. (1931):
Sensory discharges in single cutaneous nerve fibers. *J. Physiol. (London)* 72 (376-391).
- AGOSTI F. (1911):
I fenomeni di reazione delle cellule nervose nei gangli spinali trapiantati. *Anat. Anz.* 39 (424-432) y (473-486).
- ALBANO J.P. (1968):
Etude de l'activité électrique des neurones du ganglion jugulaire. (citado por Mei-1970).
- ALLEN W.F. (1924):
Localization in the ganglion semilunare of the cat. *J. Comp. Neurol.* 38 (1-25).
- ALNAES E. (1973):
Unit activity of ganglionic and medullary second order neurones in the eel lateral line system. *Acta Physiol. Scand.* 88 (160-174).
- ANDERSCH K.S. (1797):
Tractatio anatomico-physiologica de nervis humani corporis aliquibus. (citado por Scharf-1958).
- ANDRES K.H. (1961):
Untersuchungen über den Feinbau von Spinalganglien. *Z. Zellforsch.* 55 (1-48).
- ARLHAC A. (1968):
Mise en évidence d'une somatotopie au niveau du ganglion spinal chez le chat. *Compt. Rend. Séances Soc. Biol. Paris* 162 (1979-1984).
- ARONSON H. (1886):
Beitrage zur Kenntnis der zentralen und peripheren Nervenendigungen. (citado por Cajal y Oloriz-1897).
- BABES V.; KREMNIETZER F. (1896):
L'anatomie microscopique des ganglions spinaux et la pathogenie du tabes. *Arch. Sci. Med.* 1 (134-145).
- BAKER R.; LLINAS R. (1971):
Electrotonic coupling between neurones in the rat mesencephalic nucleus. *J. Physiol. (London)* 212 (45-63).

- BARKER D.J.; WELKER W.I. (1969):
Receptive field of first-order somatic sensory neurons innervating rhinarium in coati and racoon. Brain Res. 14 (367-386).
- BARRIS R.W. (1934):
Frequency of atypical neurons in spinal ganglia under normal conditions and after lesions of roots, nerves or ganglia. J. Comp. Neurol. 59 (325-339).
- BARRON D.H. (1940):
Central course of "recurrent" sensory discharges. J. Neurophysiol. 3 (403-406).
- BARRON D.H.; MATTHEWS B.H.C. (1934):
Dorsal root fibers. J. Physiol. (London) 83 (5P-6P)
- BARRON D.H.; MATTHEWS B.H.C. (1935):
Recurrent fibers of the dorsal roots. J. Physiol. (London) 85 (104-108).
- BAYLISS W.M. (1900-1901):
On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibers of the hind-limb and on the nature of these fibers. J. Physiol (London) 26 (173-209).
- BAYLISS W.M. (1902):
Further researches on antidromic nerve impulses. J. Physiol (London) 28 (276-299).
- BEAMS H.W.; van BREEMEN V.L.; NEWFANG D.M.; EVANS T.C. (1952):
A correlated study on spinal ganglion cells and associated nerve fibers with the light and electron microscopies. J. Comp. Neurol. 96 (249-282).
- BEAUDREAU D.E.; JERGE C.R. (1968):
Somatotopic representation in Gasserian ganglion of tactile peripheral fields in the cat. Arch. Oral Biol. 13 (247-256).
- BELL C. (1811):
A new idea of the anatomy of the brain submitted for the observation of his friends. (citado por Gallego-1967).
- BELL C. (1821):
On the nerves: given an account of some experiments on their structure and functions, which lead to a nerve arrangement of the system. (citado por Gallego-1967).
- BERL S.; CLARKE D.D. (1972):
Effects of Li on the metabolism of glutamate, glutamine, aspartate, and GABA from (1-C14) acetate in vitro. Brain Res. 36 (203-213).

- BERL S.; FRIGYESI T.L. (1969):
Effect of reserpine on the turnover of glutamate, glutamine, aspartate and GABA labeled with (1-C14) acetate in caudate nucleus thalamus and sensorymotor cortex (cat). Brain Res. 14 (683-695).
- BERL S.; NICKLAS W.J. (1973):
Coupling of catecholamine and aminoacid metabolism in the nervous system. Golgi centennial symposium of the discovery of the "reazione nera". Abstracts. Pavia and Milan. Sept.1973.
- BERNARD C. (1858):
Leçons sur la Physiologie et la pathologie du système nerveux. J.B. Baillière et fils. (Paris).
- BERTHOLD C.H. (1966):
Ultrastructural appearance of glycogen in the B-neurons of the lumbar spinal ganglia of the frogs. J. Ultrastruct. Res. 14 (254-267).
- BETHE A. (1897):
Das Centralnervensystem von Carcinus Moenas. Arch. Mikrosk. Anat. 50 (589-639).
- BIDDER F.H. (1847):
Zur Lehre von dem Verhältnis der Ganglienkörper zu den Nervenfasern. (citado por Kölliker-1868).
- BIELSCHOWSKY M. (1908):
Über den Bau der Spinalganglien unter normalen und pathologischen Verhältnissen. J. Psychol. Neurol. 11 (188-227).
- BISHOP G.H.; HEINBECKER P.; O'LEARY J.L. (1933):
The function of the non-myelinated fibers of the dorsal roots. Amer. J. Physiol. 106 (647-669).
- BLAIR D.M.; BACSICH P.; DAVIES F. (1936):
The nerve cells in the spinal ganglia. J. Anat. (London) 70 (1-9).
- BONE Q. (1960)
The central nervous system in Amphioxus. J. Comp. Neurol 115 (27-64).
- BOUDREAU J.C.; BRADLEY B.E.; BIERER P.R.; KRUGER S.; TSUCHITANI C. (1971)
Single units recording from the geniculate ganglion of the facial nerve of the cat. Exp. Brain Res. 13 (461-488).

- BRAZIER M.A.B. (1959):
The historical development of Neurophysiology. Handbook of Physiology. Section 1: Neurophysiology. Vol. I (1-58) American Physiological Society. Washington D.C.
- BRIGHTMAN M.W.; REESE T.S. (1969):
Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell. Biol.* 40 (648-677).
- BROCK I.G.; COOMBS J.S.; ECCLES J.C. (1953):
Intracellular recording from antidromically activated motoneurons. *J. Physiol. (London)*. 122 (429-461).
- BRZIN M.; TENNYSON V.M.; DUFFY P.E. (1966):
Acetylcholinesterase in frog sympathetic and dorsal root ganglia. *J. Cell Biol.* 31 (215-242).
- BRZIN M.; TENNYSON V.M.; DUFFY P.E. (1967):
Ultrastructural, cytochemical and microgasometric studies of acetylcholinesterase in isolated neurons of the frog. *Int. J. Neuropharmacol.* 6 (265-272).
- BUMM A. (1903):
Die experimentelle Durtschtrennung der vorderen und hinteren Wurzel des zweiten Halsnerven bei der Katze und ihre Atrophiewirkung auf das zweite spinale Halsganglion. (citado por Scharf-1958).
- BUNGE M.B.; BUNGE R.P.; PETERSON E.R.; MURRAY M.R. (1967):
A light and electron microscope study of long-term organized Cultures of rat dorsal root ganglia. *J. Cell. Biol.* 32 (439-466).
- BURGESS P.R.; PERL E.R. (1973):
Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. Handbook of sensory Physiology. Vol. II. (29-78): Somatosensory system. Ed. A. Iggo. Springer Verlag (Berlin, Heidelberg, New York).
- BURKHARDT E.G. (1953):
Zur Frage der multipolaren Zellen in den Spinalganglien. *Acta Anat. (Basel)* 17 (253-263).
- BURNS B.D. (1968):
The uncertain nervous system. E. Arnold Publishers Ltd. (London).
- BURNS B.D.; SMITH G.K. (1962):
Transmission of information in the unanaesthetized cat's isolated forebrain. *J. Physiol. (London)* 164 (238-251)
- BURT A.M.; DETTBARN W.D. (1972):
A histochemical study of the distribution of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activity in sensory ganglia and nerve roots of the bullfrog. *Histochem J.* 4 (401-411).

- BURTON H. McFARLANE J.J. (1973):
The organization of the seventh lumbar spinal ganglion of the cat. *J. Comp. Neurol.* 149 (215-232).
- CAMMERMEYER J. (1962):
An evaluation of the significance of the "dark" neuron. *Ergeb. Anat. Entwik. Gesch.* 36 (1-61).
- CAMPBELL B. (1946):
Morphology and conduction of bipolar dorsal root ganglion cells of selachian fishes. *J. Neurophysiol.* 9 (173-179).
- CASTRO F. de (1921):
Estudio sobre los ganglios sensitivos del hombre en estado normal y patológico. *Trab. Lab. Inv. Biol.* 19 (241-340).
- CASTRO F. de (1922):
Evolución de los ganglios simpáticos vertebrales y prevertebrales. Conexiones y citoarquitectura de algunos grupos de ganglios en el niño y hombre adulto. *Trab. Lab. Inv. Biol.* 20 (113-208).
- CASTRO F. de (1932-33):
Quelques recherches sur la transplantation de ganglions nerveux (cérebro-spinaux et sympathiques) chez les mammifères. Etudes comparatives sur la capacité réactionnelle et la résistance vitale des neurones sensitifs et sympathiques survivants dans les greffes. *Trav. Lab. Rech. Biol.* 28 (237-302).
- CATALDI E.; IERADI L.A. (1971):
Localizzazione istochimica della fosfatasi acida in neuroni gangliari coltivati in vitro. *Atti Accad. Naz. dei Lincei Ser. VIII.* 51 (93-95).
- CAUNA N.; NAIK N.T. (1963):
The distribution of cholinesterases in the sensory ganglia of man and some mammals. *J. Histochem. Cytochem.* 11 (129-138).
- CERF J.A.; KOKETSU K.; CERF E. (1965):
Interaction de la température et de la déprivation de calcium sur la polarisation membranaire de la cellule ganglionnaire spinale de grenouille. *J. Physiol. (Paris)* 57 (583).
- CERF J.A.; KOKETSU K.; NISHI S. (1958):
Activité électrique de la cellule ganglionnaire spinale de grenouille en milieux dépourvus de sodium. *J. Physiol. (Paris)* 50 (207-209).

- CERVERO F. (1973):
Sobre la presencia de ramificaciones de las fibras aferentes primarias en el interior de las raíces dorsales. XIV Reun. Nac. Soc. Esp. Cien. Fisiol. (57-58).
- CERVOS-NAVARRO J. (1959):
Elektronenmikroskopische Untersuchungen au Spinalganglien: I- Nervenzellen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 199 (643-662).
- CERVOS-NAVARRO J. (1960):
Elektronenmikropische Untersuchungen an Spinalganglien. II. Satellitenzellen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 200 (267-283).
- CHAMBERS G.; ELDRED E.; EGGETT C. (1972):
Anatomical observations on the arterial supply to the lumbosacral spinal cord of the cat. Anat. Rec. 174 (421-434).
- CHAMBERS M.R.; ANDRES K.H.; von DUERING M.; IGGO A. (1972):
The structure and function of the slowing adapting type II receptor in hairy skin. Quart J. Exp. Physiol. 57 (417-445).
- CHOU Y.L. (1972):
Análisis estadístico. Nueva Editorial Interamericana (Mexico).
- CIESIELSKI T.J.; HERMETET J.C.; MANDEL P. (1970)
Histochemical study of isolated neuron in culture from chick embryo spinal ganglia. Histochem. 23 (36-45).
- CLARK S.L. (1926):
Nissl granules of prymary afferent neurones. J. Comp. Neurol 41 (423-451).
- CLARK S.L. (1931):
The innervation of the pia mater of the spinal cord and medulla. J. Comp. Neurol. 53 (321-334).
- CLARK S.L. (1933):
A histological study of the tissues of animals surviving complete exclusion of thoracico-lumbar autonomic impulses. J. Comp. Neurol. 58 (553-591).
- COGGESHALL R.E.; COULTER J.D.; WILLIS W.D. jr. (1973):
Unmyelinated fibers in the ventral root. Brain Research 57 (229-233).
- COGGESHALL R.E.; COULTER J.D.; WILLIS jr. W.D. (1974):
Unmyelinated axons in the ventral roots of the cat lumbosacral enlargement. J. Comp. Neurol. 153 (39-58).

- COGGESHALL R.E.; FAWCETT D.W. (1964):
The fine structure of the central nervous system of the leech: *Hirudo Medicinalis*. *J. Neurophysiol.* 27 (229-289).
- COOMBS J.S.; ECCLES J.C.; FATT P. (1955):
The electrical properties of the motoneurone membrane. *J. Physiol. (London)* 130 (291-325).
- CORBIN K.B.; HARRISON F. (1940):
Function of the mesencephalic root of fifth cranial nerve. *J. Neurophysiol.* 3 (423-435).
- CORNER M.A.; CRAIN S.M. (1972):
Patterns of spontaneous bioelectric activity during maturation in culture of fetal rodent medulla and spinal cord tissues. *J. Neurobiol.* 3 (22-45).
- CORNING H.K. (1922):
Lehrbuch der Topographischen Anatomie für Studierende und Ärzte. J.F. Bergmann (München & Wiesbaden) (citado por Truex y cols.- 1971).
- COURVOISIER I.G. (1868):
Über die Zellen der Spinalganglien sowie des Sympathicus beim Frosch. *Arch. Mikrosk Anat.* 4 (125-145).
- COX D.R. (1962):
Renewal Theory. Methuen & Co. Ltd. (London).
- COX D.R.; LEWIS P.A.W. (1966):
The statistical analysis of series of events. Methuen & Co. Ltd. (London).
- CRAIN S.M. (1956):
Resting and action potentials of cultured chick embryo spinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 104 (285-329).
- CRAIN S.M.; PETERSON E.R. (1964):
Complex bioelectric activity in organized tissue cultures of spinal cord (human, rat and chick). *J. Cell. Comp. Physiol.* 64 (1-13).
- DAAE H. (1888):
Zur Kenntnis der Spinalganglienzellen beim Säugetier. *Arch. Mikrosk. Anat.* 31 (223-235).
- DAFANO C. (1907):
A proposito delle nuove dottrine sulla modificazione della struttura dei gangli spinali nella tabe. (citado por Castro-1921).
- DALE H.H. (1900):
On some numerical comparisons of the centripetal and cen

- trifugal medullated nerve fibers arising in the spinal ganglia of the mammal. *J. Physiol. (London)* 25 (196-206).
- DARIAN-SMITH I. (1973):
The trigeminal system. *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. II (271-314). Somatosensory System. Ed. A. Iggo. Springer Verlag. Berlin. Heidelberg. New York.
- DARIAN-SMITH I.; MUTTON P.; PROCTOR R. (1965):
Functional organization of tactile cutaneous afferents within the semilunar ganglion and trigeminal spinal tract of the cat. *J. Neurophysiol.* 28 (682-694).
- DAWSON I.M.; HOSSAK J.; WYBURN G.M. (1955):
Observations on the Nissl's substance cytoplasmic filaments and the nuclear membrana of spinal ganglion cells. *Proc. Roy. Soc. London Series B.* 144 (132-142).
- De GROAT W.C. (1972a):
GABA-depolarization of a sensory ganglion: antagonism by picrotoxin and bicuculline. *Brain Res.* 38 (429-432).
- De GROAT W.C. (1972b):
Depolarization of dorsal root ganglia in the cat by GABA and related aminoacids: antagonism by picrotoxin and bicuculline. *Brain. Res.* 44 (273-277).
- De ROBERTIS E.D.P.; BENNETT H.S. (1954):
A submicroscopic vesicular component of Schwann cells and nerve satellite cells. *Exp. Cell. Res.* 6 (543-545).
- Di CHIRO G. (1972):
Directional, reversible currents of blood flow in spinal cord arteries. *T.I.T. Journal of Life Sciences.* 2 (39-45).
- DIMSDALE J.A.; KEMP J.M. (1966):
Afferent fibers in ventral roots in the rat. *J. Physiol. (London)* 187 (25P).
- DISSE J. (1893):
Über die Spinalganglien der Amphibien. *Verh. Anat. Ges.* 7 (201-204).
- DIXON A.D. (1963)a:
Fine structure of nerve cells bodies and satellite cells in the trigeminal ganglion. *J. Dent. Res.* 42 (990-999)
- DIXON A.D. (1963)b:
The ultrastructure of nerve fibers in the trigeminal ganglion of the rat. *J. Ultrastruct. Res.* 8 (107-121).

- DOGIEL A.S. (1896):
Der Bau der Spinalganglien bei den Säugetieren. Anat. Anz. 12 (140-152).
- DOGIEL A.S. (1898):
Zur Frage über den Bau der Spinalganglien beim Menschen und bei den Säugetieren. Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. 15 (345-352).
- DOGIEL A.S. (1908):
Der Bau der Spinalganglien des Menschen und der Säugetiere. Gustav Fischer (Jena).
- DUN F.T. (1955):
The delay and blockage of sensory impulses in the dorsal root ganglion. J. Physiol. (London) 127 (252-264).
- ECCLES J.C. (1964):
The physiology of synapses. Springer Verlag (Berlin, Göttingen, Heidelberg).
- EHRENBERG C.G. (1833):
Nothwendigkeit einer feineren mechanischen Zerlegung des Gehirns und der Nerven vor der chemischen, dargestellt aus Beobachtungen. (citado por Brazier-1959).
- EHRENRIITTER J. (1790):
Erste Beobachtung über den Willisischen Beynerve. (citado por Scharf-1958).
- EHRLICH P. (1886):
Über die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz. Dtsch. Med. Wschr. 4 (49-52).
- ENCABO H.; COSARINSKY D.; GLANCSZPIGEL R.; EPSTEIN S. (1973):
Medialis dorsalis thalamic responses masked in the background activity: A statistical analysis of spike discharge. Exp. Neurol. 41 (260-270).
- ERÄNKÖ O.; HÄRKÖNEN M.; KOKKO A.; RÄISÄNEN L. (1964):
Histochemical and starch gel electrophoretic characterization of desmo- and lyo-esterases in the sympathetix and spinal ganglia of the rat. J. Histochem. Cytochem. 12 (570-581).
- ERLANGER J.; BISHOP G.H.; GASSER H.S. (1926):
The action potential waves transmitted between the sciatic nerve and its spinal roots. Amer. J. Physiol. 78 (574-591).
- ERLANGER J.; BLAIR E.A. (1938):
Comparative observations on motor and sensory fibers with special referencia to repetitiouness. Amer. J. Physiol. 121 (431-453).

- EXNER S. (1877):
In welcher Weisse tritt die negative Schwankung durch
des Spinalganglion? Arch. Anat. Physiol. (567-570).
- FARABEUF M. (1877):
Cours d'Histologie. F. Henry Libraire (Paris).
- FELDBERG W. (1954):
Transmission in the central nervous system and sensory
transmission. Pharmacol. Rev. 6 (85-93).
- FERNANDEZ J. (1966):
Etude histologique du ganglion du Gasser; types de neu-
rones et leur frequence. Acta Neuroveg. 29 (297-322).
- FILOGAMO G.; BARASA A. (1965):
Accrescimento in vitro dei prolungamenti periferico e
central del neuroni dei gangli spinali. Bol. Soc. Ital.
Biol. Sper. 41 (1112-1114).
- FISHER C.; RANSON S.W. (1934):
On the so called sympathetic cells in the spinal ganglion
J. Anat. (London) 68 (1-10).
- FITZHUGH R. (1957):
The statistical detection of threshold signals in the
retina. J. Gen. Physiol. 40 (925-948).
- FOERSTER O. (1927):
Die Leitungsbahnen des Schmerzgeföhls und die chirurgis-
che Behandlung der Schmerzzustände. (citado por Kappers-
1947).
- FRANK K.; FOURTES M.F.G. (1956):
Stimulation of single motoneurons with intracellular
electrodes. J. Physiol. (London) 134 (451-470).
- FREUD S. (1878):
Über Spinalganglien und Rückenmark des Petromyzon. (ci-
tado por Nieuwenhuys - 1964).
- FRIED L.C.; DOPPMAN J. (1974):
The arterial supply to the lumbosacral spinal cord in
the monkey: a comparison with man. Anat. Rec. 178
(41-48).
- FRYKHOLM R.; HYDE J.; NORLEN G.; SKOGLUND C.R. (1952):
On pain sensations produced by stimulation of ventral
roots in man. Acta Physiol. Scand. 29 Supp. 106
(455-469).
- GABRAWI A.F.; TARKHAN A.A. (1967):
A hystological study of the mesencephalic nucleus of the
fifih cranial nerve. Acta Anat. 67 (361-368).

- GAD J.; JOSEPH M. (1899):
Ueber die Beziehung der Nervenfasern zu den Nervenzellen in den Spinalganglien. *Pflügers Arch.* 68 (199-237).
- GAIK G.C.; FARBMAN A.I. (1973):
The Chiken trigeminal ganglion: I. An anatomical analysis of the neuron types in the adult.. *J. Morphol.* 141 (43-56).
- GALLEGO A. (1967):
El descubrimiento de la función de las raíces medulares. *Ciencias Neurológicas.* 1 (1-4).
- GARCIA BALLESTER L. (1972).
Galeno. *Historia Universal de la Medicina.* Director P. Lain Entralgo. Tomo II. (209-267). Salvat Editores. (Barcelona).
- GASSER H.S. (1955):
Properties of dorsal root unmyelinated fibers on the two sides of the ganglion. *J. Gen. Physiol.* 38 (709-728).
- GASSER H.S. (1960):
Effect of method leading on the recording of the nerve fibre spectrum. *J. Gen. Physiol.* 43 (927-940).
- GAULE J.; LEWIN T. (1897):
Über die Zahlen der Nervenfasern und Ganglienzellen in dem Spinalganglien des Kaninchens. *Zbl. Physiol.* 10 (437-440 y 465-471).
- GEREBTZOFF M.A. (1959):
Cholinesterases. Pergamon Press (London).
- GERSTEIN G.L.; KIANG N.Y.S. (1960):
An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. *Biophys. J.* 1 (15-28).
- GIACOBINI E. (1956):
Histochemical demonstration of AChE activity in isolated nerve cells. *Acta Physiol. Scand.* 36 (276-290).
- GIACOBINI E. (1959):
Quantitative determination of cholinesterase in individual spinal ganglion cells. *Acta Physiol. Scand.* 45 (238-254).
- GOLGI C. (1898):
Sur la structure des cellules nerveuses des ganglions spinaux. *Arch. Ital. Biol.* 30 (278-288).
- GOLGI C. (1899):
De nouveau sur la structure des cellules nerveuses des ganglions spinaux. *Arch. Ital. Biol.* 31 (273-284).

- GREGG J.M.; DIXON A.D. (1973):
Somatotopic organization of the trigeminal ganglion in the rat. Arch. Oral. Biol. 18 (487-498).
- GROSSMAN Y.; SPIRA M.E.; PARNAS I. (1973):
Differential flow of information into branches of a single axon. Brain Res. 64 (379-386).
- GRUBER H.; ZENKER W.; HOHBERG E. (1971):
Untersuchungen über die Spezifität der Cholinesterasen im peripheren Nervensystem der Ratte. Histochem 27 (78-86).
- GWYN D.G.; FLUMERFELT B.A. (1971):
Acetylcholinesterase in non-cholinergic neurons: A histochemical study of dorsal root ganglion cells in the rat. Brain. Res. 34 (193-198).
- HA H. (1970):
Axonal bifurcation in the dorsal root ganglion of the cat: a light and electron microscopic study. J. Comp. Neurol. 140 (227-240).
- HARRISON R.G. (1924):
Neuroblast versus sheath cell in the development of peripheral nerves. J. Comp. Neurol. 37 (123-205).
- HATAI S. (1902):
Number and size of the spinal ganglion cells and dorsal root fibers in the white rat at different ages. J. Comp. Neurol. 12 (107-124).
- HAYASHIDA Y. (1973):
Gigantic mitochondria of spinal ganglion cells in rat. Cytophysiologie 7 (289-296).
- HELD H. (1909):
Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren. (citado por Pannese 1974).
- HENSEL H. (1973):
Cutaneous Thermoreceptors. Handbook of Sensory Physiology. Vol. II. Somatosensory System. A. Iggo. Ed. (179-110) Springer Verlag (Berlin, Heidelberg, New York).
- HERZOG E. (1954):
Über die periphere glia in den sympathischen ganglien. Z. Zellforsch. 40 (199-206).
- HESS A. (1955):
The fine structure of young and old spinal ganglia. Anat. Rec. 123 (399-423).

- HILBERT R. (1878):
Zur Kenntniss der Spinalnerven. (citado por Westbrook y Tower-1940).
- HILD W.; TASAKI I. (1962):
Morphological and physiological properties of neurones and glial cells in tissue culture. *J. Neurophysiol.* 25 (277-304).
- HINRICHSSEN C.F.L.; LARRAMENDI L.M. (1968):
Synapses and cluster formation of the mouse mesencephalic fifth nucleus. *Brain Res.* 7 (296-299).
- HINSEY J.C. (1934):
Are there efferent fibers in the dorsal roots? *J. Comp. Neurol.* 59 (117-137).
- HIRAOKA J.I.; Van BREEMEN V.L. (1963):
Ultrastructure of the nucleolus and the nuclear envelope of spinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 121 (69-88).
- HIRT A. (1928):
Über den Aufbau des Spinalganglions und seine Beziehungen zum Sympathicus. *Z. Anat.* 87 (275-318).
- HIS W. (1868):
Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes. (citado por Pannese-1974).
- HIS W. (1887):
Die Entwicklung der ersten Nervenbahnen beim Meinslichen Embryo. *Arch. Anat. u. Physiol. Anat. Abt.* (368-378).
- HIS W. (1890):
Histogenese und Zusammenhang der Nervenelemente. *Arch. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. Suppl.* (95-117).
- HODGKIN A.L. (1964):
The conduction of the nervous impulse. University Press. (Liverpool).
- HOLMGREN E. (1901):
Beiträge zur Morphologie der Zelle: I. Nervenzellen. *Anat. Anz.* 18 (267-325).
- HOLTZMAN E.; NOVIKOFF A.B.; VILLAYERDE H. (1967):
Lysosomes and GERL in normal and chromatolytic neurons of the rat ganglion nodosum. *J. Cell. Biol.* 33 (419-435).
- HORRIDGE G.A. (1968):
Interneurons. W.H. Freeman and Co. (London, San Francisco

- HUBER G.C. (1896):
The spinal ganglia of amphibia. Anat. Anz. 12 (417-425)
- HUBER G.C.; GUILD S.R. (1913):
Observations on the histogenesis of protoplasmic processes and of collaterals, terminating in end bulbs, of the neurons of peripherals sensory ganglia. Anat. Rec. 7 (331-353).
- HUMBERTSON Jr. A.; ZIMMERMAN E.; LEEDY M.A. (1969):
A chronological study of mitotic activity in satellite cell hyperplasia associated with chromatolytic neurons. Z. Zellforsch 100 (507-515).
- HYRTL J. (1855):
Neue Beobachtungen aus dem Gebiete der menschlichen und vergleichenden Anatomie. (citado por Scharf-1958).
- IERADI L.A.; CATALDI E.; DelGROSSO N. (1970):
Attività dell'acetilcolinesterasi nei gangli spinali di ratto coltivati in vitro. Atti Accad. Naz. dei Lincei Ser. VIII 48 (718-719).
- ITO M. (1957):
The electrical activity of spinal ganglion cells investigated with intracellular microelectrodes. Jap. J. Physiol. 7 (297-323).
- ITO M. (1959):
An analysis of potentials recorded intracellularly from the spinal ganglion cell. Jap. J. Physiol. 9 (20-32).
- ITO M.; SAIGA M. (1959):
The mode of impulse conduction through the spinal ganglion Jap. J. Physiol. 9 (33-42).
- IZARD J.; BROUSSY J. (1963):
Aspects ultrastructuraux des cellules du ganglion rachidien après inclusion dans l'Epon. Compt. Rend. Soc. Biol. Paris 157 (398-400).
- JERGE C.R. (1963a):
Organization and function of the trigeminal mesencephalic nucleus. J. Neurophysiol. 26 (379-392).
- JERGE C.R. (1963b):
The function of the nucleus supratrigeminalis. J. Neurophysiol. 26 (393-402).
- JOHNELS A.G. (1958):
On the dorsal ganglion cells of the spinal cord in Lampreys. Acta Zool. 39 (201-216).

- KAHR S.; SHEEAN D. (1933):
The presence of efferent fibers in posterior spinal roots.
Brain 56 (265-281).
- KAPPERS A. (1947):
Anatomie comparée du système nerveux. Masson et cie. (Paris).
- KATO M.; HIRATA Y. (1968):
Sensory neurons in the spinal ventral roots of the cat.
Brain Research 7 (479-482).
- KATO M.; TANJI J. (1971):
Physiological properties of sensory fibers in the spinal ventral roots in the cat. Jap. J. Physiol. 21 (71-77).
- KATZ B. (1966):
Nerve, muscle and synapse. Mc Graw - Hill (New York).
- KAYSER H.W. (1939):
Hinterwurzelpotentiale bei Muskeldehnung. Z. Biol. 99 (488-505).
- KERR F.W.L.; LYSACK W.R. (1964):
Somatotopic organization of trigeminal-ganglion neurones.
Arch. Neurol. 11 (593-602)
- KEY A.; RETZIUS G. (1876):
Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. 2.Hälfte. Samson and Wallin. (Stockholm).
- KIN S.U.; OH T.H.; JOHNSON D.D. (1972):
Developmental changes of acetylcholinesterase and pseudocholinesterase in organotypic cultures of spinal cord.
Exp. Neurol. 35 (274-281).
- KISS F. (1932):
Sympathetic elements in the cranial and spinal ganglia.
J. Anat. (London) 66 (488-498).
- KJELLGREN K.J. (1944):
Studien über die Entwicklung der Neurone nach der Geburt, ihre Regeneration und die Asymmetrien ihrer Verteilung beim Menschen: quantitative und qualitative Analysen von Spinalganglien und Spinalnervenzellen. Acta Psychiat. Neurol. Supp. 29 (1-171).
- KLEIST K. (1903):
Die Veränderungen der Spinalganglienzellen nach der Durchschneidung des peripheren Nerven und der hinteren Wurzel.
Virchows Arch. 173 (466-485).

- KOELLE G.B. (1951):
The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distribution. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 103 (153-170).
- KOELLE G. B. (1955):
The histochemical identification of AChE in cholinergic, adrenergic and sensory neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 114 (167-184).
- KOHN A. (1907):
Über die "Scheidezellen" (Randzellen) peripherer ganglienzellen. *Anat. Anz.* 30 (154-159).
- KOHNO K.; NAKAYAMA Y. (1973):
Fine structure of the axon collaterals of Huber in frog spinal ganglia. *J. Neurocytol.* 2 (383-391).
- KOKETSU K.; CERF J.A.; NISHI S. (1958):
Electrical responses of frog spinal ganglion cells in sodium free media. *Nature* 181 (703-704).
- KOKETSU K.; CERF J.A.; NISHI S. (1959a):
Effect of quaternary ammonium ions on electrical activity of spinal ganglion cells in frogs. *J. Neurophysiol.* 22 (177-194).
- KOKETSU K.; CERF J.A.; NISHI S. (1959b):
Further observations on electrical activity of frog spinal ganglion cells in sodium free solutions. *J. Neurophysiol.* 22 (693-703).
- KOKETSU K.; KOYAMA I. (1962):
Membrane responses of frog's spinal ganglion cells in calcium free solutions. *J. Physiol. (London)* 163 (1-12).
- KOKETSU K.; NISHI S.; SOEDA H. (1963):
Effects of calcium ions on prolonged action potentials and hyperpolarizing responses. *Nature* 200 (786-787).
- KÖLLIKER A. (1868):
Éléments d'Histologie Humaine. V. Masson et fils. (Paris)
- KORNMÜLLER A.E. (1950):
Erregbarkeitssteuernde Elemente und Systeme des Nervensystems. Grundriss ihrer Morphologie. (citado por Pannese-1960).
- KRIZ N.; SYKOVA E.; UJEC E.; VYKLICKY L. (1974).
Changes of extracellular potassium concentration induced by neural activity in the spinal cord of the cat. *J. Physiol. (London)* 238 (1-15).

- KUDLIEN F. (1972):
Medicina Helenística y Helenístico-Romana. Historia Universal de la Medicina. Director P. Lain Entralgo. Tomo II. (153-199). Salvat Editores (Barcelona).
- KUFFLER S.W.; NICHOLLS J.G. (1966):
The physiology of neuroglial cells. *Ergebn Physiol.* 57 (1-90).
- KUFFLER S.W.; NICHOLLS J.G.; ORKAND R.K. (1966):
Physiological properties of glial cells the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.* 29 (768-787).
- KUFFLER S.W.; POTTER D.D. (1964):
Glia in the leech central nervous system: physiological properties and neuron-glia relationship. *J. Neurophysiol.* 27 (290-319).
- KUNTZ A.; SULKIN N.M. (1947):
The neuroglia in the autonomic ganglia: cytologic structure and reaction to stimulation. *J. Comp. Neurol.* 86 (467-477).
- KURE K. (1931):
Über dem Spinalparasymphikus. Benno Schwabe & Co. (Basel).
- KURE K.; KAJIYAMA M. (1935):
Confirmation of the existence of the parasympathetic fiber in the dorsal roots of the spinal cord. Demonstrations of the centrifugal fibers in the dorsal roots. *Quart. J. Exp. Physiol.* 25 (399-401).
- KURE K.; SAEGUSA G.; KOWAGUCHI K.; SHIRAIISHI K. (1930):
On the parasympathetic (spinal parasympathetic) fibers in the dorsal roots and their cells of origin in the spinal cord. *Quart. J. Exp. Physiol.* 20 (51-66).
- LAIN ENTRALGO P. (1963):
Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea. Ed. Científico-Médica (Barcelona).
- LAIN ENTRALGO P.; ALBARRACIN A.; GARCIA GUILLEN D. (1973):
Fisiología de la Ilustración. Historia Universal de la Medicina. Director P. Lain Entralgo. Tomo V. (45-61) Salvat Editores (Barcelona).
- LAUTH E.A. (1834):
Recherches sur l'organisation du tissu nerveux. (citado por Scharf-1958).
- LEGENDRE R.; MINOT H. (1911):
Formation de nouveaux prolongements par certaines cellules nerveuses des ganglions spinaux conservés hors de l'organisme. *Anat. Anz.* 38 (554-560).

- LENHOSSEK M. (1886):
Untersuchungen über die Spinalganglien des Frosches.
Arch. Mikrosk. Anat. 26 (370-453).
- LENHOSSEK M. (1892):
Beobachtungen an den Spinalganglien und dem Rückenmark
von Pristiurusembryonen. Anat. Anzeig. 7 (519-539).
- LENHOSSEK M. (1894):
Beiträge zur Histologie des Nervensystems und der Sinne
organe. J.F. Bergmann (Wiesbaden).
- LENHOSSEK M. (1907):
Zur Kenntnis der Spinalganglienzellen. Arch. Mikrosk.
Anat. 69 (245-263).
- LETBETTER W.D.; WILLIS jr. W.D. (1969):
Electrophysiological characteristics of cat dorsal root
ganglion cells. The Physiologist 12 (283).
- LEVI G. (1905):
Beitrag zur Kenntnis der Struktur des Spinalganglions.
Anat. Anz. 27 (158-159).
- LEVI G. (1908):
I gangli cerebrospinali. Studi di istologia comparata e
di istogenesi. Arch. Ital. Anat. 7 Supp. (1-392).
- LEVY R.A.; REPKIN A.; ANDERSON E.G. (1971):
The effect of bicuculline on primary afferent terminal
excitability. Brain Res. 32 (261-265).
- LODIN Z.; FALTIN J.; BOOHER J.; HARTMAN J.; SENSENBRENNER M. (1973)
Formation of intercellular contacts in cultures of disso-
ciated neurons from embryonic chicken dorsal root ganglia.
Neurobiology 3 (376-390).
- LONGET F.A. (1841):
Recherches cliniques et expérimentales sur les fonctions
des faisceaux de la moelle épinière et des racines des
nerfs rachidiens, précédées d'un examen historique et cri-
tique des expériences faites sur ces organes depuis Sir
Charles Bell et suivies d'autres recherches sur diverses
parties du système nerveux. (citado por Bernard - 1858).
- LOPEZ-PINERO J.M. (1973):
La iatroquímica de la segunda mitad del siglo XVII. His-
toria Universal de la Medicina. Director P. Lain Entral-
go. Tomo IV. (279-295). Salvat Editores (Barcelona).
- LUCAS A.N.; MIKSICEK J.E. (1936):
Nerve cells without central processes in the fourth spi-
nal ganglion of the bullfrog. Science 84 (207-208).

- LUGARO E. (1898):
Sulla struttura delle cellule dei gangli spinali nel cane.
Riv. Pat. Nerv. 3 (433-443).
- LUGARO E. (1906):
Fibre aberranti, fibre centrifughi e fibre ricorrenti nelle radici posteriori. (Citado por Westbrook y Tower-1940)
- LUMSDEN C.E. (1968):
Nervous tissue in culture. The structure and function of the nervous tissue. Ed. G.H. Bourne Vol. 1 (67-140). Academic Press. New York.
- MAESTRE DE SAN JUAN A. (1879):
Tratado elemental de Histología Normal y Patológica. Moya y Plaza Editores. (Madrid).
- MAGENDIE F. (1822a):
Expériences sur les fonctions des racines des nerfs rachidiens. (citado por Gallego-1967).
- MAGENDIE F. (1822b):
Expériences sur les fonctions des racines des nerfs qui naissent de la moëlle epinière. (citado por Gallego-1967)
- MAGENDIE F. (1839):
(citado por Bernard -1858).
- MANOCHA S.L.; SHANTA T.R. (1969):
Enzyme histochemistry of the nervous system. The structure and function of the nervous tissue. Ed. G.H. Bourne Vol. II (137-240). Academic Press (New York).
- MARCHESINI D.; MARINI M.; STEFANELLI A. (1968):
Osservazioni sulle cellule di Rohon-Beard durante lo sviluppo di un Anfibio urodelo. Atti Accad. Naz. dei Lincei. Serie VIII, 45 (84-89).
- MARINESCO G. (1907a):
Quelques recherches sur la transplantation des ganglions nerveux. Rev. Neurolog. 15 (241-252).
- MARINESCO G. (1907b):
Quelques mots à propos du travail de M. Nageotte: Recherches expérimentales sur la morphologie des cellules et des fibres des ganglions rachidiens. Rev. Neurolog. 15 (537-543).
- MARINESCO G.; MINEA J. (1907a):
Recherches experimentales et anatomopathologiques sur les lésions consecutives à la compression et à l'ecrasement des ganglions sensitifs. Folia Neurobiol. 1 (nº 1).

- MARINESCO G.; MINEA J. (1907b):
Etude des ganglions spinaux dans un nouveau cas de tabes.
Rev. Neurolog. 15 (418-419).
- MARINESCO G.; MINEA J. (1908):
Sur la survivance des cellules des ganglions spinaux greffés à différentes intervalles après la mort. Compt. Rend. Soc. Biol. 64 (86-87).
- MARINESCO G.; MINEA J. (1912):
Essai de culture des ganglions spinaux de mammifères in vitro. Contribution à l'étude de la neurogénèse. Anat. Anz. 42 (161-176).
- MARINESCO G.; MINEA J. (1914):
Nouvelles recherches sur la culture in vitro des ganglion spinaux de mammifères. Anat. Anz. 46 (529-547).
- MATSUURA H. (1967):
Histochemical observation of bovine spinal ganglia. Histochemie 11 (152-160).
- MATSUURA H.; FUJITA K. (1968):
The ultrastructural localization of acetylcholinesterase in the trigeminal ganglion of the rat. Histochem. J. 1 (176-184).
- MATSUURA H.; MORI M.; KAWAKATSU K.; (1969):
A histochemical and electron microscopic study of the trigeminal ganglion of the rat. Arch. Oral Biol. 14 (1135-1146).
- MATTHEWS B.H.C. (1934):
Impulses leaving the spinal cord by dorsal nerve roots. J. Physiol. (London) 81 (29P-31P).
- MATTHEWS P.B.C. (1972):
Mammalian muscle receptors and their central actions. E. Arnold Publishers Ltd. (London).
- MAZZA J.P.; DIXON A.D. (1972):
Distribution of mast cells and their reactivity to a Histamine liberator in the trigeminal ganglion of the rat. J. Dent. Res. 51 (1092-1098).
- MAZZA J.P.; HANKER J.S.; DIXON A.D. (1973):
Ultrastructural localization of cholinesterase activity in the trigeminal ganglion of the rat. J. Anat. (London) 115 (65-78).
- MCCRACKEN R.M.; DOW C. (1973):
An electron microscopical study of normal bovine spinal ganglia and nerves. Acta Neuropath. 25 (127-137).

- McLAIN L.W.; GOLDENSOHN E.S. (1970):
Changes in action potential forms during cell penetration in tissue culture. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 28 (96).
- McLEOD P. (1958):
Le délai dans la conduction de l'influx dans les ganglion rachidiens. *J. Physiol. (Paris)* 50 (386-387).
- MEI N. (1970):
Disposition anatomique et propriétés électrophysiologiques des neurones sensitifs vagues chez le chat. *Exp. Brain Res.* 11 (465-479).
- MILLER R.; VARON S.; KRUGER L.; COATES P.W.; ORKAND P.M. (1970):
Formation of synaptic contacts on dissociated chick embryo sensory ganglion cells in vitro. *Brain Res.* 24 (356-362).
- MIRA K.M.; ELNAGA I.A.; EL-SHERIF H. (1971):
Nerve cells in the intracranial part of the trigeminal nerve of man and dog. *J. Neurosurg.* 34 (643-646).
- MOLHANT M. (1913):
Le nerf vague: Etude anatomique et expérimentale: III les ganglions périphériques du vague. *Névrx* 15 (521-579).
- MOORE B.; REYNOLDS H.W. (1898):
The rate of transmission of nerve impulses through the spinal ganglia. *Z. Physiol.* 12 (501).
- MOORE G.P.; PERKEL D.H.; SEGUNDO J.P. (1966):
Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spine data. *Ann. Rev. Physiol.* 28 (493-522).
- NAGEOTTE J. (1906):
Recherches expérimentales sur la morphologie des cellules et des fibres des ganglions rachidiens. *Rev. Neurol.* 15 (357-368).
- NAGEOTTE J. (1907a):
Etude sur la greffe des ganglions rachidiens. *Anat. Anz.* 31 (225-245).
- NAGEOTTE J. (1907b):
Greffe des ganglions rachidiens, survie des éléments nobles et transformation des cellules unipolaires en cellules multipolaires. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 62 (62-64).

- NAGEOTTE J. (1907c):
Deuxième note sur la greffe des ganglions rachidiens; types divers des prolongements nerveux néoformes, comparaison avec certaines dispositions normales ou considérées comme telles; persistance des éléments pericellulaires dans les capsules vides après phagocytose des cellules nerveuses mortes. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 62 (289-292).
- NAGEOTTE J. (1907d):
Troisième note sur la greffe des ganglions rachidiens; mode de destruction des cellules nerveuses mortes. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 62 (381-384).
- NAGEOTTE J. (1907e):
Note sur l'apparition précoce d'arborisations periglomérulaires formées aux dépens de collatérales des glomérules dans les ganglions rachidiens greffés. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 62 (580-581).
- NATHANIEL E.J.H.; NATHANIEL D.R. (1973):
Electron microscopic studies of spinal ganglion cells following crushing of dorsal roots in adult rats. *J. Ultrastruct. Res.* 45 (168-182).
- NEGISHI K.; SVAETICHIN G. (1966a):
Effects of anoxia, CO₂ and NH₃ on S-potential producing cells and on neurones. *Pflügers Arch.* 292 (177-205).
- NEGISHI K.; SVAETICHIN G. (1966b):
Effects of temperature on S-potential producing cells and on neurones. *Pflügers Arch.* 292 (206-217).
- NEGISHI K.; SVAETICHIN G. (1966c):
Effects of alcohols and volatile anaesthetics on S-potentials producing cells and on neurones. *Pflügers Arch.* 292 (218-228).
- NICHOLS J.G.; VanESSEN D. (1974):
The nervous system of the leech. *Sci. Amer.* 230 (38-48).
- NICKLAS W.J.; BERL S.; CLARKE D.D. (1971):
Effect of 6-hydroxydopamine on aminoacid metabolism in brain. *Fed. Proc.* 30 (1086).
- NIEUWENHUYIS R. (1964):
Comparative anatomy of the spinal cord. En "Organization of the spinal cord". Eds. J.C. ECCLES & J.P. SCADÉ. *Progress in Brain Research*. Vol. 11 (1-57) Elsevier (Amsterdam).

- NISHI S.; SOEDA H.; KOKETSU K. (1965):
Effect of alkali-earth cations on frog spinal ganglion cell. *J. Neurophysiol.* 28 (457-472).
- NISSL F. (1894):
(citado por Scharf-1958).
- NODA K. (1968):
Differences in Na and Ca ion efluxes between the cell portion and the fibre portion in the spinal ganglion root preparation obtained from the bull-frog. *Kurume Med. J.* 15 (1-14).
- NOVIKOFF P.M.; NOVIKOFF A.B.; QUINTANA N.; HAUW J.J. (1971):
Golgi apparatus, GERL and lysosomes of neurons in rat dorsal root ganglia studied by thick section and thin section cytochemistry. *J. Cell. Biol.* 50 (859-886).
- OKELBERRY A.M. (1935):
Efferent nerve fibers in the lumbar dorsal roots of the dog. *J. Comp. Neurol.* 62 (1-15).
- OKUN L.M. (1972):
Isolated dorsal root ganglion neurons in culture: cytological maturation and extension of electrically active processes. *J. Neurobiol.* 3 (111-150).
- O'MALLEY C.D. (1973):
Los saberes morfológicos en el Renacimiento. *Historia Universal de la Medicina. Director P. Lain Entralgo. Tomo IV.* (43-77). Salvat Editores (Barcelona).
- ORKAND R.K.; NICHOLLS J.G.; KUFFLER S.W. (1966):
Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.* 29 (788-806).
- ORTIZ-PICON J.M. (1949):
Nouvelle contribution a l'étude de la neuroglie (oligodendroglie) des ganglions sensitifs. *Bull. Histol. Appl.* 26 (113-123).
- ORTIZ-PICON J.M. (1955):
The neuroglia of the sensory ganglia. *Anat. Rec.* 121 (513-529).
- OUAKNINE G.; NATHAN H. (1973):
Anastomotic connections between the eleventh nerve and the posterior root of the first cervical nerve in humans. *J. of Neurosurg.* 38 (189-197).
- OWMAN C.; SANTINI M. (1966):
Adrenergic nerves in spinal ganglia of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 68 (127-128).

- PALAY S.L.; MCGEE-RUSSELL S.M.; GORDON S.; GRILLO M.S. (1962):
Fixation of neural tissues for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxide. *J. Cell. Biol.* 12 (385-410).
- PALAY S.L.; PALADE G.E. (1955):
The fine structure of neurons. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1 (69-88).
- PALAY S.L.; SOTELO C.; PETERS A.; ORKAND P.M. (1968):
The axon hillock and the initial segment. *J. Cell. Biol.* (193-201). 38.
- PANNESE E. (1960):
Observations on the morphology, submicroscopic structure and biological properties of satellite cells (s.c.) in sensory ganglia of mammals. *Z. Zellforsch* 52 (567-597)
- PANNESE E. (1963):
Investigation on the ultrastructural changes of the spinal ganglion neurons in the course of axon regeneration and cell hypertrophy. II. Changes during cell hypertrophy and comparison between the ultrastructure of nerve cells of the same type under different functional conditions. *Z. Zellforsch.* 61 (561-586).
- PANNESE E. (1964):
Number and structure of perisomatic satellite cells of spinal ganglia under normal conditions or during axon regeneration and neuronal hypertrophy. *Z. Zellforsch.* 63 (568-592).
- PANNESE E. (1966):
Expansive growth of the nuclear envelope and formation of mitochondria in ganglionic neuroblasts. *Z. Zellforsch.* 72 (295-324).
- PANNESE E. (1968a):
Developmental changes of the endoplasmic reticulum and ribosomes in nerve cells of the spinal ganglia of the domestic fowl. *J. Comp. Neurol.* 132 (331-364).
- PANNESE E. (1968b):
Temporary junctions between neuroblasts in the developing spinal ganglia of the domestic fowl. *J. Ultrastruct. Res* 21 (233-250).
- PANNESE E. (1969):
Electron microscopical study on the development of the satellite cell sheath in spinal ganglia. *J. Comp. Neurol.* 135 (381-422).

- PANNESE E. (1974):
The histogenesis of the spinal ganglia. *Advances in Anat. Embriol. and Cell Biol.* 47 Fasc. 5.
- PANNESE E.; BIANCHI R.; CALLIGARIS B.; VENTURA R.; WEIBELE.R. (1972):
Quantitative relationships between nerve and satellite cells in spinal ganglia. An electron microscopical study. I. Mammals. *Brain Res.* 46 (215-234).
- PANNESE E.; LUCIANO L.; IURATO S.; REALE E. (1971):
Cholinesterase activity in spinal ganglia neuroblasts: a histochemical study at the electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.* 36 (46-67).
- PARNAS I. (1972):
Differential block at high frequency of branches of a single axon innervating two muscles. *J. Neurophysiol.* 35 (903-914).
- PARNAS I.; SPIRA M.E.; WERMAN R.; BERGMAN F. (1969):
Non-homogeneous conduction in giant axon of the nerve cord of *Periplaneta Americana*. *J. Exp. Biol.* 50 (635-649)
- PARRACK H.O. (1942):
Potentials recorded from the nerve trunk and the dorsal roots by microelectrodes. *J. Neurophysiol.* 5 (423-434)
- PEACH R. (1972)a:
Fine structural features of light and dark cells in the trigeminal ganglion of the rat. *J. Neurocytol.* 1 (151-160).
- PEACH R. (1972)b:
Acid phosphatase distribution in the trigeminal ganglion of the rat. *Anat. Rec.* 174 (239-250).
- PEACOCK J.H.; NELSON P.G.; GOLDSTONE M.W. (1973):
Electrophysiologic study of cultured neurons dissociated from spinal cord and dorsal root ganglia of fetal mice. *Develop. Biol.* 30 (137-152).
- PEARSON A.A. (1944):
The oculomotor nucleus in the human fetus. *J. Comp. Neurol.* 80 (47-63).
- PENFIELD W.G. (1932):
Tumors of the sheaths of the nervous system. *Cytology and cellular pathology of the nervous System.* Vol. 3 (953-990). P.B. Hoeber. New-York.

- PERKEL D.H.; GERSTEIN G.L.; MOORE G.P. (1967a):
Neuronal spike trains and stochastic point processes. I.
The single spike train. *Biophys J.* 7 (391-418).
- PERKEL D.H.; GERSTEIN G.L.; MOORE G.P. (1967b):
Neuronal spike trains and stochastic point processes. II.
Simultaneous spike trains. *Biophys. J.* 7 (419-440).
- PERNIER J.; GERIN P. (1971):
Methode d'objectivation d'organisations temporelles privilégiées d'activités neuronales unitaires. *Bull. Math. Biophys.* 33 (129-151).
- PETERSON E.R.; CRAIN S.M.; MURRAY M. (1965):
Differentiation and prolonged maintenance of bioelectric active spinal cord cultures (rat, chick and human). *Z. - Zellforsch.* 66 (130-154).
- PINEDA A.; MAXWELL D.S.; KRUGER L. (1967):
The fine structure of neurons and satellite cells in the trigeminal ganglion of cat and monkey. *Amer. J. Anat.* 121. (461-488).
- POTTER L.T. (1970):
Acetylcholine, cholineacetyltransferase and acetylcholinesterase. *Handbook of neurochemistry*. Vol. IV (263-284) Ed. A. Lajtha. Plenum Press (New York).
- PREMUDA L. (1972):
Anatomia de la Baja Edad Media. *Historia Universal de la Medicina*. Director P. Lain Entralgo. Tomo III (297-311). Salvat Editores. (Barcelona).
- QUADE R.H. (1939):
A new staining technique originated to demonstrate the capsular cells of the sympathetic nervous system. *Proc. Mayo Clin.* 14 (555-560).
- RADERMECKER R.; GEREBTZOFF M.A. (1959):
Recherches sur les jonctions synaptiques dans les ganglions spinaux. *Compt. Rend. Assoc. Anat.* 45 (688-692)
- RAMBOURG A.; CHRETIEN M. (1970):
L'appareil de Golgi: examen en microscopie électronique de coupes épaisses après impregnation des tissus par le tétr oxyde d'osmium. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris Ser. D* 270 (981-983).
- RAMON Y CAJAL S. (1890)a:
A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet? *Anat. Anzeiger* 5 (609-613) (631-639).

- RAMON Y CAJAL S. (1890)b:
Sobre la existencia de terminaciones nerviosas pericelulares en los ganglios nerviosos raquidianos. Pequeñas comunicaciones anatómicas. Barcelona.
- RAMON Y CAJAL S. (1890c):
Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moelle embryonnaire. Anat. Anz. 5 (85-95).
- RAMON Y CAJAL S. (1891):
Sobre la existencia de bifurcaciones y colaterales en los nervios sensitivos craneales y substancia blanca del cerebro. Gacete Sanitaria de Barcelona 10 de abril.
- RAMON Y CAJAL S. (1896):
El azul de metileno en los centros nerviosos. Rev. Trim. Micrograf. 1 (151-204).
- RAMON Y CAJAL S. (1897):
Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas. Rev. Trim. Micrograf. 2 (1-28).
- RAMON Y CAJAL S. (1906):
Tipos celulares de los ganglios sensitivos del hombre y mamíferos. Trab. Lab. Inv. Biol. 4 (1-28).
- RAMON Y CAJAL S. (1909):
Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Vol: 1. Maloine (Paris).
- RAMON Y CAJAL S. (1910a):
Algunas observaciones favorables a la hipótesis neurotrópica. Trab. Lab. Inv. Biol. 8 (63-136).
- RAMON Y CAJAL S. (1910b):
Algunos experimentos de conservación y autoanálisis del tejido nervioso. Trab. Lab. Inv. Biol. 8 (137-147).
- RAMON Y CAJAL S. (1913):
Fenómenos de excitación neurocládica en los ganglios y raíces nerviosas consecutivamente al arrancamiento del ciático. Trab. Lab. Inv. Biol. 11 (103-118).
- RAMON Y CAJAL S. (1914):
Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Vol. II. Hijos de Nicolás Moya. (Madrid).
- RAMON Y CAJAL S.; DALMACIO GARCIA D. (1904):
Las lesiones del retículo de las células nerviosas en la rabia. Trab. Lab. Inv. Biol. 3 (213-266).
- RAMON Y CAJAL S.; OLORIZ F. (1897):
Los ganglios sensitivos craneales de los mamíferos. Rev. Trim. Micrográf. 2 (129-152).

- RANSON S.W. (1906):
Some new facts touching the architectur of the spinal ganglion in mammals. Amer. J. Anat. 5 Supp. 13.
- RANSON S.W. (1909):
Alterations in the spinal ganglion cells following neurotomy. J. Comp. Neurol. 19 (125-153).
- RANSON S.W. (1912):
The structure of the spinal ganglia and of the spinal nerves. J. Comp. Neurol. 22 (159-175).
- RANSON S.W. (1914):
Transplantation of the spinal ganglion with observations on the significance of the complex types of spinal ganglion cells. J. Comp. Neurol. 24 (547-558).
- RANSON S.W.; CLARK S.L. (1963):
Anatomía del Sistema Nervioso. Editorial Interamericana S.A. (Mexico).
- RANSON S.W.; DÄVENPORT H.K. (1931):
Sensory unmyelinated fibers in the spinal nerves. Am. J. Anat. 48 (331-353).
- RANVIER L. (1875):
Des tubes nerveux en T et de leurs relations avec les cellules ganglionnaires. Compt. Rend. Acad. Sci. Paris 81 (1274-1276).
- RAYMOND S.A. (1974):
M.I.T. Quart. Prog. Report. Nº 112. (130-132).
- REMAK R. (1838):
Über die Structur des Nervensystems. (citado por Scharf-1958).
- RETHELYI M.; SZENTAGOTHAJ J. (1973):
Distribution and connections of afferent fibers in the spinal cord. Handbook of Sensory Physiology. Vol. II. Ed. A. Iggo (207-252). Springer-Verlag (Berlin-Heldelberg-NewYo
- RETZIUS G. (1880):
Untersuchungen über die Nervenzellen der Cerebrospinalen Ganglien und der übrigen peripherischen Kopfganglien mit besorderer Berücksichttigung auf die Zellenausläufer. (citado por Scharf-1958).
- RETZIUS C. (1890):
Über die ganglienzellen der Cerebrospinalganglien und über subcutane Ganglienzellen bei Myxine Glutinosa. (citado por Nieuwenhuys -1964).

- RETZIUS G. (1894):
Zur Frage von den freien Endigungen in den Spinalganglien
Biol. Unters. N.F. 6 (60-84).
- RIEGELE L. (1932):
Beitrag zur Kenntnis des Scheidenplasmodium im Autonomen
Nervensystem. Z. Zellforsch 15 (374-397).
- RIO HORTEGA P.; POLAK M.; PRADO Y.M. (1942):
Investigaciones sobre la neuroglia de los ganglios sensi-
tivos. Arch. Histol. (B.Aires) 1 (233-275).
- ROBAIN C.; JARDIN L. (1972):
Histoenzymologie du ganglion spinal du lapin. J. Neurol.
Sci. 17 (419-433).
- ROBIN C. (1847):
Sur la structure des ganglions nerveux des vertébrés. (c-
tado por Kölliker-1868).
- RODIECK R.W.; KIANG N.Y.S.; GERSTEIN G.L. (1962):
Some quantitative methods for the study of spontaneous ac-
tivity of single neurons. Biophys. J. 2 (351-368).
- ROSENBLUTH J. (1962):
The fine structure of neurons and satellite cells in spi-
nal ganglia of the toad. Anat. Rec. 142 (344).
- ROSENBLUTH J.; PALAY S.L. (1960):
Electron microscopic observations on the interface between
neurons and capsular cells in dorsal root ganglia of the
rat. Anat. Rec. 136 (268).
- ROSENBLUTH J.; WISSIG S.L. (1964):
The distribution of exogenous ferritin in toad spinal gan-
glia and the mechanism of its uptake by neurons. J. Cell
Biol. 23 (307-318).
- ROSSI O. (1908):
Über einige morphologische Besonderheiten der Spinalgan-
glion bei den Säugetiere. J. Psychol. Neurol. 11 (1-
25).
- ROSSI U. (1922):
Le cosiddette cellule nervose atipiche, le forme di con-
tinuità tra neuroni, la gigantocitosi della senilità e
il loro probabile significato fisiologico. Libro in ho-
nor de D. Santiago Ramón y Cajal. Tomo I. (125-142). Ma-
drid-1922.
- ROTHSCHUH K.E. (1973):
History of physiology. R.E. Krieger Publishing Co. (New
York).

- ROVAINEN C.M. (1967):
Physiological and anatomical studies on large neurones of central nervous system of the sea lamprey (*petromyzon marinus*). II-Dorsal cells and giant interneurons. *J. Neurophysiol.* 30 (1024-1042).
- RYALL R.W.; PIERCEY M.F. (1970):
Visceral afferent and efferent fibers in sacral ventral roots in cats. *Brain Research* 23 (57-65).
- SANTINI M. (1966):
Adrenergic fibers in the feline Gasserian ganglia. *Life Sci.* 5 (283-287).
- SANTINI M.; BERL S. (1972):
Effects of reserpine and monoamineoxidase inhibition on the levels of aminoacids in sensory ganglia, sympathetic ganglia and spinal cord. *Brain Res.* 47 (167-176).
- SARRAT R. (1970):
Actividad enzimática del ganglio espinal de la rata. *An. Anat.* 19 (49-52).
- SATO M.; AUSTIN G. (1961):
Intracellular potentials of mammalian dorsal root ganglion cells. *J. Neurophysiol.* 24 (569-583).
- SCHAFFER C. (1922):
Contribution à l'histopathologie des ganglions rachidiens dans l'idiotie amaurotique (type Tay-Sachs). *Trab. Lab. Inv. Biol.* 20 (81-91).
- SCHARF J.H. (1958):
Sensible ganglien. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Bd. IV/3. Springer-Verlag (Berlin-Göttingen-Heidelberg).
- SCHIFF J.M. (1859):
Lehrbuch der Physiologie des Menschen. (citado por Frykholm y cols.-1952).
- SCHWALBE G. (1868):
Über den Bau der Spinalganglien nebst Bemerkungen über die sympathischen Ganglienzellen. *Arch. Mikrosk. Anat.* 4 (45-72).
- SCHWANN T. (1838):
Über die Analogie in der Structur und dem Wachstume der Thiere und Pflanzen. (citado por Scharf-1958).
- SCOTT B.S.; ENGELBERT V.E.; FISHER K.C. (1969):
Morphological and electrophysiological characteristics of dissociated chick embryonic spinal ganglion cells in culture. *Exp. Neurol.* 23 (230-248).

- SENSENBRENNER M.; LODIN Z.; TRESKA J.; JACOB M.; KAGE M.P.; MANDEL P. (1969):
The cultivation of isolated neurons from spinal ganglia of chick embryo. *Z. Zellforsch.* 98 (538-549).
- SHANTA T.R.; MANOCHA S.L.; BOURNE G.H. (1967):
Enzyme histochemistry of the mesenteric and dorsal root ganglion cells of cat and squirrel monkey. *Histochem.* 10 (234-246).
- SHANTHAVEERAPPA T.R.; HOPE J.; BOURNE G.H. (1963):
Electron microscopic demonstration of the perineural epithelium in rat peripheral nerve. *Acta Anat. (Basel)* 52 (193-201).
- SHERRINGTON C.S. (1919):
Mammalian physiology: a course of practical exercises. Oxford Press. (London).
- SMITH D.R.; SMITH G.K. (1965):
A statistical analysis of the continual activity of single cortical neurones in the cat unanaesthetized isolated forebrain. *Biophys. J.* 5 (47-74).
- SMITH E.V. (1913):
Histology of the sensory ganglia of birds. *Am. J. Anat.* 14 (251-298).
- SMITH K.R. (1961):
The fine structure of neurons of dorsal root ganglia after stimulating or cutting the sciatic nerve. *J. Comp. Neurol.* 116 (103-115).
- SMITH jr. M.L.; ADRIAN jr. E.K. (1972):
On the presence of mononuclear leucocytes in dorsal root ganglia following transection of the sciatic nerve. *The Anat. Rec.* 172 (581-588).
- SOSA J.M.; ZORRILLA N.B. (1966a):
Morphological variations of the Golgi apparatus in spinal ganglion nerve cells related to ageing. *Acta Anat.* 64 (474-497).
- SOSA J.M.; ZORRILLA N.B. (1966b):
Spinal ganglion cytological responses to axon and to dendrite sectioning. *Acta Anat.* 65 (236-255).
- SPATARU A. (1970):
Théorie de la transmission de l'information. I. Signaux et bruits. Masson et cie. (Paris).
- SPENCER P.S.; RAINE C.S.; WISNIEWSKI H. (1973):
Axon diameter and myelin thickness. Unusual relationship in dorsal root ganglia. *Anat. Rec.* 176 (225-244).

- SPIRLAS A. (1896):
Zur Kenntnis der Spinalganglien der Säugetiere. Anat. Anz. 11 (629-634).
- STEINACH E. (1893):
Über die motorische Innervation des Darmtractus durch die hinteren Spinalnervenzurzel. (citado por Ramón y Cajal-1909).
- STEINACH E. (1899):
Über die centripetale Erregungsleitung im Bereiche des spinalganglions. Pflügers Arch. 78 (291-314).
- STIBRE E.P. (1936):
Some observations on the surgery of trigeminal neuralgia. Brit. J. Surg. 24 (122-129).
- STÖHR jr. P. (1939):
Über "Nebenzellen" und deren Innervation in ganglien des vegetativen Nervensystems, zugleich ein Beitrag zur Synapsenfrage. Z. Zellforsch. 29 (569-612).
- STÖHR jr. P. (1943):
Studien zur normalen und pathologischen Histologie vegetativer ganglien. Z. Zellforsch. 32 (587-635).
- STONEY jr. S.D.; MACHNE X. (1969):
Mechanisms of accommodation in different types of frog neurons. J. Gen. Physiol. 53 (248-262).
- STRAMIGNONI A. (1953):
Morfologia e struttura dei cosiddetti satellite perineuroni dei gangli spinali, loro alterazioni cadaveriche e comportamento in alcune condizioni patologiche. Arch. Sci. Med. 78 (231-255).
- SUH T.H.; ALEXANDER L. (1939):
Vascular system of the human spinal cord. Arch. Neurol. & Psychiat. 41 (659-677).
- SVAETICHIN G. (1951):
Electrophysiological investigations on single ganglion cells. Acta Physiol. Scand. 24 Supp. 86.
- SVAETICHIN G. (1958):
Component analysis of action potentials of single neurons. Exp. Cell Res. Supp. 5 (234-261).
- SYKES M.T.; COGGESHALL R.E. (1973):
Unmyelinated fibers in the human L-4 and L-5 ventral root. Brain Research 63 (490-495).

- SZENTAGOTHAÏ J. (1948):
Anatomical considerations of monosynaptic reflex arcs.
J. Neurophysiol. 11 (445-454).
- TAGINI G. (1971a):
Aspetti del potenziale d'azione nelle cellule dei gangli spinali di rana. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 47 (130-132).
- TAGINI G. (1971b):
Risposta delle cellule dei gangli spinali di rana a stimoli di diversa frequenza. Bol. Soc. Ital. Biol. Sper. 47 (132-133).
- TAGINI G.; CAMINO E. (1972):
Alterazioni del ritmo degli impulsi sulle vie sensitive ad opera delle cellule a T dei gangli spinali. Bol. Soc. Ital. Biol. Sper. 48 (355-356).
- TAGINI G.; CAMINO E. (1973):
T-shaped cells of dorsal ganglia can influence the pattern of afferent discharge. Pflügers Arch. 344 (339-347).
- TAGINI G.; ROWINSKI P.; CAMINO E. (1971):
The spinal ganglion cell may influence the transmission of afferent impulses. Arch. Fisiol. 68 (342-343).
- TAKEO Y. (1957):
Bipolar and multipolar spinal ganglion cells of cat (*Felis Domestica*). Hirosaki Med. J. 8 (416-430).
- TAKEO Y.; RYOKO M. (1963):
On the atypical forms of spinal ganglion nerve cells in dog, cat and rabbit. Hirosaki Med. J. 14 (467-473).
- TAKEO Y.; SEINOSUKE I.; MINORU Y.; YOHZO I. (1957):
Bipolar and multipolar spinal ganglion cells of rabbit (*Lepus Cuniculus*). Hirosaki Med. J. 8 (623-635).
- TAKEO Y.; SHIRO N.; SEINOSUKE I.; SHOGO S. (1957):
Bipolar and multipolar spinal ganglion cells of dog. (*Canis Familiaris*). Hirosaki Med. J. 8 (611-622).
- TARKHAN A.A.; ABD-EL-MALEK S. (1950):
On the presence of sensory nerve cells on the hypoglossal nerve. J. Comp. Neurol. 93 (219-228).
- TASAKI I. (1959):
Resting and action potentials of reversed polarity in frog nerve cells. Natura 184 (1574-1575).

- TAUC L. (1962a):
Site of origin and propagation of spike in the giant neuron of *Aplysia*. *J. Gen. Physiol.* 45 (1077-1097).
- TAUC L. (1962b):
Identification of active membrane areas in the giant neuron of *Aplysia*. *J. Gen. Physiol.* 45 (1099-1115).
- TAUC L. (1967):
Transmission in invertebrate and vertebrate ganglia. *Physiol. Rev.* 47 (521-593).
- TENNYSON V.M. (1965):
Electron microscopic study of the developing neuroblast of the dorsal root ganglion of the rabbit embryo. *J. Comp. Neurol.* 124 (267-318).
- TENNYSON V.M. (1970):
The fine structure of the developing nervous system. *Developmental Neurobiology*. W.A. Himwich Ed. (47-116). Charles C. Thomas (Springfield, Illinois).
- TEWARI H.B.; BOURNE G.H. (1962):
Histochemical evidence of metabolic cycles in spinal ganglion cells of rat. *J. Histochem. Cytochem.* 10 (42-64).
- TEWARI H.B.; BOURNE G.H. (1963):
Histochemical studies of the distribution of simple esterase specific and non-specific cholinesterase in trigeminal ganglion cells of rat. *Acta Anat.* 53 (319-332).
- TEWARI H.B.; BOURNE G.H. (1964):
Histochemical studies on the distribution of alkaline and acid phosphatase and 5-nucleosidase in the trigeminal ganglion cells of rat. *Acta Histochem.* 17. (197-207).
- TOWER S.S. (1931):
A search for trophic influence of posterior spinal roots on skeletal muscle, with a note on the nerve fibers found in the proximal stumps of the roots after excision of the root ganglia. *Brain* 54 (99-110).
- TOZER P.M.; SHERRINGTON C.S. (1910):
Receptors and afferents of the third, fourth and sixth cranial nerves. *Proc. Roy. Soc. London Ser.B.* 82 (450-457).
- TRUEX R.C. (1939):
Observations of the chicken Gasserian ganglion with special reference to the bipolar neurons. *J. Comp. Neurol.* 71 (473-486).

- TRUEX R.C.; CARPENTER M.B.; MOSOVICH A. (1971):
Neuroanatomia Humana. Editorial "EL ATENEO". Buenos Aires.
- VALENTIN C.G. (1834):
Über die Dicke der varicosen fäden in dem Gehirn und dem Rückenmarken des Menschen. (citado por Scharf-1958).
- VALENTIN C.G. (1839):
Über die Scheiden der Ganglienkugeln und deren Fortsetzungen. (citado por Scharf-1958).
- Van ESSEN D.C. (1973):
The contribution of membrane hyperpolarization to adaptation and conduction block in sensory neurons of the leech. J. Physiol. (London) 230 (509-534).
- Van GEHUCHTEN A. (1892):
Nouvelles recherches sur les ganglion cérébro-spinaux. La Cellule 8 (233-253).
- VEJAS P. (1889):
Ein Beitrag zur Anatomie und Physiologie der Spinalganglien (citado por Scharf-1958).
- VERATTI E. (1906):
Alcune ossevizioni sui processi consecutivi alle feriti dei gangli spinali. Atti Soc. Ital. Pat. 4 (175-176).
- VILLEGAS R.; VILLEGAS L.; GIMENEZ M.; VILLEGAS G.M. (1963):
Schwann cell and axon electrical potential differences: squid nerve structure and excitable membrane location. J. Gen. Physiol. 46 (1047-1064).
- vonBRÜKE E.T.; AMBERSON W.R.; DOWNING A.C. (1929):
The electric response of nerve to two stimuli. J. Physiol. (London) 68 (1-18).
- von BRUKE E.T.; EARLY M. (1941):
On the alleged synchronisation of proprioceptive impulses within spinal ganglia. J. Neurophysiol. 4 (507-511).
- vonBRÜKE E.T.; EARLY M.; FORBES A. (1941):
Recovery of responsiveness in motor and sensory fibers during the relative refractory period. J. Neurophysiol. 4 (80-91).
- von HAASE J.G. (1772):
Dissertatio neurologica de gangliis nervorum. (citado por Scharf-1958).
- WAGNER R. (1847):
Neue Untersuchungen über den Bau und die Endigungen der Nerven und die Structur der Ganglien. (citado por Kölliker-1868).

- WALKER A. (1809):
New Anatomy and Physiology of the Braiz in particular
and of the nervous system in general. (citado por Galle
go-1967).
- WARRINGTON W.B.; GRIFFITH F. (1904):
On the cells of the spinal ganglia and on the relation-
ship of their histological structure to the axonal dis-
tribution. *Brain* 27 (297-326).
- WAXMAN S.G. (1972):
Regional differentiation of the axon: A review with re-
ference to the concept of the multiplex neuron. *Brain*
Res. 47 (269-288).
- WEBBER R.H.; WEMETT A. (1966):
Distribution of fibers from nerve cells bodies in ventral
root of spinal nerves. *Acta Anat. (Basel)* 65 (579-583).
- WEIN D. (1943):
Über die Nervenfasernkorbe der Spinalganglienzellen. *Z.*
Zellforsch 32 (87-98).
- WEINBERG E. (1928):
The mesencephalic root of the fifth nerve. A comparative
anatomical study. *J. Comp. Neurol.* 46 (249-405).
- WELSCH F.; SCHMIDT D.E.; DETTBARN W.D. (1972):
Acetylcholine, choline acetyltransferase and cholineste-
rases in motor and sensory nerves of the bullfrog. *Bio-*
chem. Pharmacol. 21 (847-856).
- WESTBROOK jr. W.H.L.; TOWER S.S. (1940):
An analysis of the problem of emergent fibers in poste-
rior spinal roots, dealing with the rate of growth of
extraneous fibers into the roots after ganglionectomy.
J. Comp. Neurol 72 (383-397).
- WINDLE W.F. (1931):
Neurons of the sensory type in the ventral roots of man
and of others mammals. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chica-*
go) 26 (791-800).
- WUNDT W. (1876):
Untersuchungen zur Mechanik der Nerven und Nervencentren.
(citado por Dun-1955).
- WYBURN G.M. (1958):
The capsule of spinal ganglion cells. *J. Anat. (London)*
92 (528-533).
- YOUNG J.Z.; ZUCKERMAN S. (1937):
The course of fibers in the dorsal nerve roots of maca-
ca mulata, the Rhesus monkey. *J. Anat. (London)* 71
(447-457).

ZELENA J. (1972):

Ribosomes in myelinated axons of dorsal root ganglia. Z. Zellforsch. 124 (217-229).

ZIMMERMAN E.; KARSH D.; HUMBERTSON Jr. A. (1971):

Initiating factors in perineuronal cell hyperplasia associated with chromatolytic neurons. Z. Zellforsch. 114 (73-82).

ZSOLDOS M. (1963):

Multipolaren Zellen in Spinalganglion. Anat. Anz. 112 (37-46).